

SENSIBILIDADE BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS DE PRIMEIRA ESCOLHA PRESCRITOS NO TRATAMENTO DE PNEUMONIAS EM CLÍNICA E UTI PEDIÁTRICA DO MUNICÍPIO DE CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

AMANDA MONTEIRO PINÁ QUEIROZ¹
CARLOS EDUARDO FARIA FERREIRA²

1. Graduanda do curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos, FMC.
2. Docente do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos FMC

Autor responsável: C.E.F. Ferreira. E-mail: amandapina_19@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana constitui-se, atualmente, a despeito dos avanços da medicina, num dos maiores problemas de saúde pública. O uso excessivo, de forma indiscriminada, e o não cumprimento do regime posológico são alguns dos fatores que contribuem para o aumento do número de cepas resistentes. Essa é uma situação preocupante em todas as áreas da infectologia e inclui as infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias. No ambiente hospitalar se encontra a maior quantidade de bactérias resistentes, devido ao grande fluxo de pessoas com patologias ocasionadas por diversos agentes etiológicos, e é onde a doença pode se encontrar em diferentes estágios¹.

Alguns encaram a situação de forma pessimista, acreditando que há pouca possibilidade de sucesso em conter a disseminação da resistência no ambiente hospitalar. Fundamentam-se no fato de que os antimicrobianos são recursos esgotáveis, e que a duração de seu benefício e eficácia em eliminar microorganismos seriam limitados.

Além disso, observa-se que a indústria farmacêutica tem, nas últimas décadas, dispensado poucos recursos para a descoberta de antimicrobianos, especialmente, contra bactérias¹.

A aprovação pela United States Food and Drug Administration (FDA) de novas drogas antibacterianas foi reduzida em 56% nos últimos 20 anos¹. Pouco mais otimistas são os estudos que apontam como indesejável a emergência da resistência aos antimicrobianos, sob a perspectiva da evolução da espécie. Para a maioria dos microorganismos, o custo de desenvolver mecanismos de resistência poderá reduzir sua disseminação e seu impacto

clínico¹. Portanto, não sabemos quem será o ganhador desta batalha. Mas sabe-se a realidade de diversas instituições de saúde, e estas vivenciam, hoje, o aumento significativo de infecções por bactérias resistentes, contra as quais há poucos recursos terapêuticos.

As infecções respiratórias agudas são causa, mundialmente importante, de morbidade e mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento. Dentre as infecções respiratórias que mais fazem vítimas no Brasil encontram-se as pneumonias, que matam mais de 30 mil pacientes por ano, em dois grupos de risco, principalmente, pacientes menores de 5 anos e maiores de 60 anos². As pneumonias podem ser de origem bacteriana ou atípica (aquelas causadas por outros agentes, que não bactérias), no entanto, a mais comum é a pneumonia bacteriana, que atinge cerca de 50% dos casos totais da doença³.

O presente estudo teve por objetivo analisar a sensibilidade das bactérias causadoras de pneumonias em crianças da Clínica e UTI pediátricas, no Hospital Ferreira Machado, ao antibiótico inicialmente prescrito, relacionado a resposta do paciente à terapia adotada, inicialmente, e ao resultado do exame bacteriológico, quando este foi feito. Desta maneira, pode-se avaliar a atuação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) dentro da instituição.

Esta discussão é importante, pois poderá trazer subsídios para a realização de um futuro trabalho quanto ao uso racional dos antimicrobianos, tanto pela população quanto pelos profissionais de saúde envolvidos com a prescrição e administração dos antibióticos, dentro das instituições hospitalares. Estes resultados poderão propiciar racionalidade na escolha da terapia adotada para o tratamento empírico inicial de doenças pneumocócicas,

além de destacar que doenças, anteriormente, tratadas com antibacterianos mais baratos e menos agressivos a saúde do paciente, hoje, não respondem mais a esses fármacos, necessitando de terapias mais caras e mais fortes, que podem ocasionar uma série de efeitos adversos.

O uso abusivo desses medicamentos está tornando, cada vez mais, difícil o combate às doenças e aumentando a incidência de infecções hospitalares e os custos de saúde, tanto para o indivíduo quanto para o poder público, que devem fazer uso de novas drogas obtidas pela indústria farmacêutica a custos bem mais altos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo documental utilizando dados referentes às crianças hospitalizadas entre os meses de outubro, novembro e dezembro, do ano de 2007, no Hospital Ferreira Machado, em Campos dos Goytacazes, RJ, onde foram recolhidos do arquivo da instituição 30 prontuários de pacientes com diagnóstico clínico de pneumonia.

Foram excluídos do estudo pacientes que não estavam no setor de pediatria ou UTI pediátrica, e pacientes da clínica pediátrica ou UTI pediátrica que não receberam diagnóstico clínico de pneumonia. Foram considerados, no presente estudo, apenas os dados de sensibilidade bacteriana relacionada com o antibiótico de primeira escolha.

Os dados foram coletados e registrados no protocolo de pesquisa, previamente elaborado. Posteriormente, foi realizado um levantamento no laboratório de Análises Clínicas do mesmo hospital, onde ficam armazenados os resultados dos exames bacteriológicos, para obtenção dos dados referentes ao agente etiológico causador da pneumonia e do resultado do antibiograma dos pacientes, anteriormente identificados. Esse procedimento possibilitou a análise da sensibilidade bacteriana a determinados antibióticos.

Os resultados dos exames laboratoriais foram de espécimes clínicos como: escarro, secreção nasal e secreção pulmonar coletados para a realização do exame bacteriológico, realizado a partir de técnicas padronizadas, na instituição, que fazem a identificação bacteriana e avaliam a sensibilidade das cepas frente a diferentes antibióticos. Deve-se ressaltar que a droga prescrita fez parte do grupo de antibióticos utilizados na análise *in vitro*.

As variáveis da pesquisa, registradas no protocolo, foram: idade do paciente, sexo, bactéria causadora da infecção, o(s) antibiótico(s) empregado(s) e tempo de duração do tratamento.

A análise dos dados considerou o resultado do exame bacteriológico, com a terapia inicialmente prescrita, adotada anteriormente ao exame. Esse resultado possibilitou identificar a bactéria causadora da infecção e analisar

a sensibilidade desta ao antibiótico escolhido pelo profissional prescritor, avaliando se o antimicrobiano inicial é o mais indicado dentro do arsenal terapêutico disponível, atualmente, para combater a infecção bacteriana.

O estudo pode ser realizado devido à autorização concedida pelo Diretor Clínico do Hospital, com o compromisso da pesquisadora de preservar a identidade dos pacientes.

O projeto de pesquisa foi encaminhado para aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Campos.

RESULTADOS

Os dados do estudo evidenciaram que a duração do tratamento com antimicrobianos, em média, resultou em 12 dias, com valores limites entre 4 a 29 dias.

A via de administração mais utilizada foi a intravenosa, com 27 pacientes, seguida da via oral, com 6 pacientes, e da via intramuscular, com 4 pacientes. Houve pacientes que fizeram uso de mais de uma via de administração, para medicamentos diferentes.

No estudo foram avaliados 30 prontuários de pacientes, sendo que 24 (80%) possuem idade entre 0 e 3 anos, 4 (14%) têm idade entre 4 e 7 anos, e 2 (6%) pacientes apresentam idade entre 8 e 15 anos. Em 57% os pacientes são do sexo feminino e 43%, do sexo masculino.

Na Figura 1 observou-se que 57% das crianças hospitalizadas tiveram a prescrição inicial modificada. Isso se deve ao fato de o(s) antibiótico(s) de primeira escolha não ter combatido o microorganismo causador da infecção, mesmo sabendo que apenas 5 (17%) pacientes não fizeram uso de associação antimicrobiana no início da terapia.

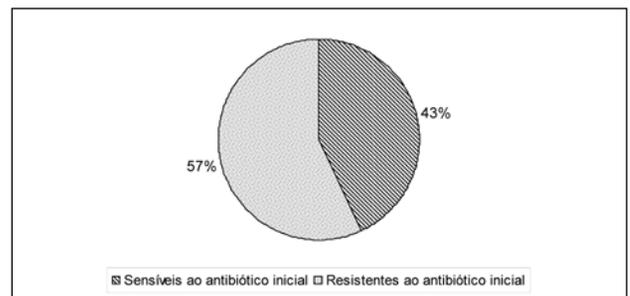


Figura 1. Distribuição dos pacientes responsivos a terapia inicial.

Com relação às classes de antimicrobianos, mais prescritas para tratar pneumonia na clínica e UTI pediátrica do Hospital Ferreira Machado, foram as penicilinas, que corresponderam a 45% das prescrições, seguidas das cefalosporinas (28%), e sendo os menos prescritos os car-

bapenêns (2%), comprovando resultados já encontrados em estudos anteriores.^{4,5} (Figura 2.)

Das penicilinas o fármaco mais prescrito foi a ampicilina, geralmente usada em associação com amicacina, que é um fármaco da classe dos aminoglicosídeos, ou com ceftriaxona, uma cefalosporina de 3ª geração.

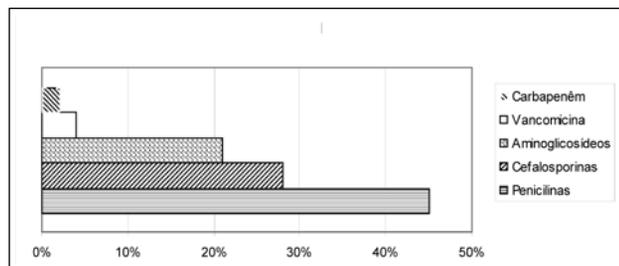


Figura 2. Classes farmacológicas de antimicrobianos presentes nas prescrições dos pacientes com pneumonia da clínica e UTI pediátrica do HFM.

Entre os pacientes avaliados, 16 (53%) fizeram exame bacteriológico, enquanto que para 14 (47%) pacientes o exame não foi solicitado. Dos hospitalizados que fizeram exame bacteriológico, 5 (31%) responderam a antibioticoterapia inicial, e 4 (25%) pacientes tiveram parte da prescrição modificada. Isso envolve modificação em um dos medicamentos da associação, que foram previamente adotados, ou inclusão de um fármaco na prescrição inicial. E 7 (44%) pacientes tiveram a prescrição inicial completamente modificada após o resultado do exame bacteriológico.

Dos pacientes que não fizeram exame bacteriológico, 8 (58%) pacientes responderam a antibioticoterapia inicial, e, provavelmente, por isso o exame não foi uma solicitação médica, 3 (21%) pacientes tiveram acrescentado 1 antibiótico em sua prescrição inicial, 3 (21%) pacientes tiveram a prescrição inicial completamente modificada e desses 1 (6%) paciente veio a óbito. (Tabela 1)

Tabela 1. Realização do exame bacteriológico e a permanência ou modificação da prescrição inicial.

Pacientes	Fizeram exame bacteriológico	Não fizeram exame bacteriológico
Sensíveis ao antibiótico inicial	31%	58%
Tiveram parte da prescrição inicial modificada	25%	21%
Tiveram a prescrição inicial totalmente modificada	44%	21%

Observou-se que não há uma padronização para o pedido do exame. Este foi solicitado de acordo com a conduta médica de cada profissional. No entanto, um dado que chamou a atenção é que o exame bacteriológico foi um procedimento solicitado nos casos em que os pacientes estavam mais tempo hospitalizados. A média de internação foi de 12 dias, e o tempo gasto para realização do exame bacteriológico na instituição é de 4 dias, o que deixa claro que o tempo não seria um empecilho, caso o exame fosse uma solicitação médica.

Os pacientes que tiveram a prescrição modificada ainda apresentaram, como fármacos de 2ª escolha mais encontrados, em suas prescrições as penicilinas e as cefalosporinas, ambas correspondendo a 31%. O uso de aminoglicosídeos, como fármacos de 2ª escolha, caiu em relação à sua utilização como medicamento de 1ª escolha. No entanto, cresceu o uso da vancomicina (19%) e dos carbapenêns (8%). Notou-se, ainda, a utilização de uma outra classe de fármacos, os macrolídeos (3%), que em nenhum dos pacientes foi utilizado como fármaco de 1ª escolha (Figura 3).

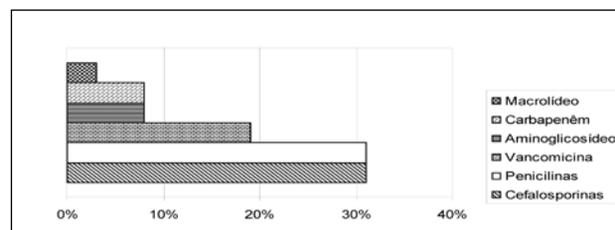


Figura 3. Classes farmacológicas utilizadas como fármacos de segunda escolha em pacientes com pneumonia da Clínica e UTI pediátrica do HFM.

Em relação as bactérias encontradas nos pacientes que fizeram exame bacteriológico, *Streptococcus pneumoniae* corresponde a 56%, seguida de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, ambas representando 19% das bactérias isoladas, sendo menos encontrada a *Haemophyllus influenza*, correspondente a 6% dos isolados (Figura 3).

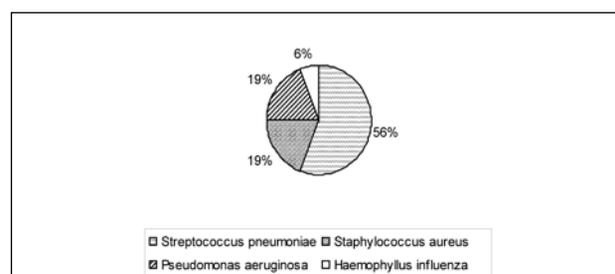


Figura 4. Distribuição das principais bactérias encontradas nos antibiogramas realizados.

O presente estudo teve como via de administração mais utilizada a via intravenosa, com 27 (90%) pacientes, e a menos utilizada foi a via intramuscular, em 4 (13%) pacientes, situação comprovada em estudos anteriores⁴ em que a via intravenosa representou 97% da via de administração escolhida, seguida da via oral, com 2%, e via intramuscular em 1% dos pacientes. Isso, provavelmente, se deve ao fato da via intravenosa apresentar algumas vantagens importantes na administração do medicamento, tais como: efeito farmacológico imediato, controle da dose, admissão de grandes volumes, e por permitir substâncias com pH diferente da neutralidade⁶.

A terapêutica antimicrobiana, em pediatria, apresenta características próprias, não apenas porque os patógenos infecciosos prevalentes variam com as faixas etárias, mas também porque a farmacocinética das drogas é afetada pelas variações da composição corporal e pela maturação dos sistemas de metabolismo e de excreção⁷.

Estudos comprovam que o tratamento de infecções é realizado com maior eficácia e segurança, se baseado no resultado da cultura microbiológica, complementada com antibiograma, de amostra representativa do foco infeccioso⁸. Isto pode ser evidenciado na Tabela 1, em que 44% dos pacientes que fizeram exame bacteriológico tiveram a prescrição totalmente modificada, enquanto que em 21% dos pacientes que não fizeram exame bacteriológico houve modificações em sua prescrição.

É necessário ressaltar que 6% dos pacientes que não fizeram exame vieram a óbito. Os pacientes submetidos ao exame bacteriológico, apesar de estarem mais tempo hospitalizados, em nenhum dos casos avaliados registrou-se óbito. Este fato, provavelmente, deve-se à modificação da antibioticoterapia após o resultado do exame bacteriológico.

Foi observado que a maioria dos pacientes foi tratada com associações medicamentosas, e a classe de antimicrobianos mais prescritos foi das Penicilinas, em 45% das prescrições. Estudos anteriores^{4,5}, realizados em São Paulo e Ceará, confirmaram esse dado, no qual as penicilinas representaram 51% e 38% das prescrições, respectivamente.

Nesta classe de fármacos, as ampicilinas tiveram destaque, representando 53% das prescrições, como foi encontrado em estudo realizado no Nordeste⁴, onde este fármaco representou 32% das prescrições, sendo o medicamento mais utilizado em 1ª escolha. Este fato se deve, provavelmente, ao espectro ampliado das ampicilinas em relação às outras penicilinas⁹.

No entanto, elas são indicadas, principalmente, contra cepas de patógenos que acometem vias respiratórias

superiores⁸ e a pneumonia é uma infecção de vias aéreas inferiores. Esse fato não significa que o paciente não possa ser responsivo ao tratamento, mas indica que o médico ainda não sabe, muito bem, onde se localiza a infecção e, provavelmente, prescreve um antibiótico comumente dispensado quando o paciente apresenta determinada semiologia. Esse pode ser mais um agravante para a emergência da resistência bacteriana.

A ampicilina constitui-se em valioso recurso no tratamento de infecções por microorganismos suscetíveis, devido a sua eficácia, facilidade de administração e baixa toxicidade. A comodidade de termos um antibiótico bactericida de amplo espectro utilizado, principalmente, em Pediatria. Infelizmente, essas virtudes tem conduzido ao emprego abusivo, o que está levando ao aparecimento crescente de resistência. Tem-se utilizado a ampicilina sem moderação, na maioria das vezes, prescrita para viroses respiratórias. É preciso que tal fato seja controlado e o antibiótico passe a ser devidamente utilizado, com indicações precisas, doses e tempos corretos de tratamento, pois, caso contrário, acabará por dificultar a ação de uma droga tão eficaz¹⁰.

O uso de associações de antimicrobianos, encontrados na maioria das prescrições, evidencia uma característica comum do prescritor em conter os microorganismos, "cercar a infecção" utilizando fármacos que tenham espectros de ação diferentes. Como ocorreu em 37% dos casos em associações como ampicilina e amicacina. No entanto, Tavares¹¹, em seu estudo, fala que, sempre que possível, deve-se prescrever somente um agente antimicrobiano e evitar o uso dos "mais recentes lançamentos", salvo nos casos em que a associação é necessária. Esta não é uma prática comum da instituição pesquisada, onde 83% dos pacientes estudados fizeram uso de associações de antimicrobianos no início da terapia.

As associações ocorreram, principalmente, com ceftriaxona, em 30% dos casos, ou oxacilina, em 33% das prescrições. O uso de Penicilinas resistentes à penicilina-se, como a oxacilina, tem o intuito de obter efeito sinérgico entre antimicrobianos prescritos, atuando, principalmente, contra estafilococos que elaboram a enzima, o que inclui, hoje, a grande maioria das cepas dessa bactéria, que são encontradas clinicamente¹². Neste estudo, as cepas de *Staphylococcus aureus* encontradas corresponderam a 19% dos isolados, o que pode esclarecer o uso sinérgico da oxacilina e ampicilina.

As cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, tais como a ceftriaxona e a cefalotina, respectivamente, são alguns dos mais recentes lançamentos dessa classe, e não deveriam, portanto, serem utilizadas como fármacos de primeira escolha. Como foram encontradas em 30% das prescrições.]

Considerando as dificuldades terapêuticas trazidas pela resistência bacteriana, é fundamental preservar a vida útil de alguns antimicrobianos, restringindo seu emprego a casos com indicação clínica, microbiológica ou farmacológica especial, ou ainda quando não existe outra opção anti-infecciosa para evitar a emergência de cepas resistentes a eles⁸.

O crescimento do uso de vancomicina e carbapenêm como fármacos de segunda escolha, saltando de 4% para 19% e 2% para 8%, respectivamente, da utilização inicial e da utilização como medicamentos de 2ª escolha, evidencia uma função positiva da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), destinando a esses fármacos uma utilização secundária. Em casos em que, inicialmente, foram utilizados fármacos mais comuns, esses, infelizmente, não trouxeram melhora ao quadro clínico do paciente⁸.

Os microorganismos mais encontrados nos exames bacteriológicos vem a confirmar alguns estudos já realizados^{14,15}, evidenciando a presença de *Streptococcus pneumoniae*, que correspondeu a 56%, seguida de *Staphylococcus aureus*.

A diferença ocorreu nos microorganismos subsequentes mais encontrados, pois em outros estudos não se detectou a presença de *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, no presente estudo esta cepa representou 19% das bactérias isoladas, e em estudos realizados, anteriormente, a bactéria *Haemophilus influenza* representa a terceira causa mais frequente de pneumonia bacteriana, e, neste caso, representou 6% dos isolados. A variabilidade no tipo e na frequência de agentes causais ocorre devido ao uso de antimicrobianos nas diferentes regiões demográficas, ao tempo e à extensão deste uso⁸.

Um prontuário chamou a atenção no decorrer da pesquisa. Uma paciente de 2 anos de idade, que foi internada 4 vezes durante os meses estudados, permaneceu um total de 46 dias internada, entre altas hospitalares e internações. A primeira vez em que ela foi hospitalizada apresentava um quadro clínico de infecção respiratória do trato superior. Nas duas subsequentes internações ela foi diagnosticada com pneumonia, e na última hospitalização ela deu entrada na instituição com quadro de pneumonia e sepse.

Evidenciou que, apesar dela ser reincidente ao hospital, o seu quadro clínico só se agravou. Durante as internações, ela fez uso dos mais variados fármacos de diversas classes farmacológicas. A paciente apresentou situação sugestiva de um quadro infeccioso causado por um microorganismo muito resistente, ou a não sensibilidade do microorganismo aos antibióticos prescritos, fato que não pode ser elucidado, já que em nenhuma das hospitalizações o exame bacteriológico foi uma solicitação médica e, portanto, não realizado.

CONCLUSÕES

Por meio dos dados obtidos no estudo, pode-se concluir que dos 16 (53%) pacientes submetidos ao exame bacteriológico 9 (56%) apresentaram *Streptococcus pneumoniae*, como microorganismo causador da pneumonia, e 5 (31%) pacientes foram sensíveis ao antibacteriano inicial, sendo este da classe das Penicilinas em 4 (28%) dos 5 casos.

Enquanto que dos 14 (47%) pacientes que não fizeram exame bacteriológico 8 (57%) responderam a antibioticoterapia inicial. Talvez, por esse motivo o antibiograma não foi uma solicitação médica. Os pacientes que são submetidos ao exame bacteriológico, para identificação do microorganismo e antibiograma, tem chances muito maiores de terem o quadro infeccioso revertido mais rapidamente, de modo que o exame direciona o médico na manutenção ou modificação da terapia adotada.

Um outro dado evidente foi de que os pacientes que tiveram a solicitação do exame que estavam há mais tempo hospitalizados, o que mostra que o exame só é uma solicitação médica nos casos em que o doente apresenta quadro clínico agravado. A instituição não apresenta qualquer padronização para o pedido do exame, que ocorre de acordo com a conduta de cada profissional.

O tempo gasto para obter-se o resultado da identificação bacteriana e do antibiograma, a partir do momento em que o material microbiológico chega ao laboratório da instituição, é de 4 dias, evidenciando que o tempo não seria um empecilho, já que a média de internação foi de 12 dias.

A presença de Vancomicina e Carbapenêns nas prescrições, como fármacos de primeira de escolha, deve ser fator relevante para a atuação da CCIH, apesar de aparecerem em número reduzido. Deve-se reservar a esse fármacos utilizações em que há indicação clínica, microbiológica ou farmacológica especial, para evitar a emergência de cepas resistentes a eles.

Como sugestão para melhor monitoramento do uso de antimicrobianos seria a implantação de um programa em que fossem computadas todas as internações dos pacientes que fizeram uso de antibacterianos, a qualidade desses medicamentos, posologia, tempo de internação, perfil bacteriológico dos pacientes, incluindo o microorganismo causador da infecção e o resultado do antibiograma, quando este fosse solicitado.

Seria de grande valia para um controle realizado pela CCIH, porque faria um monitoramento da reincidentia do paciente ao hospital, e também ajudaria a traçar um perfil bacteriológico de cada paciente. Além de levantar dados sobre os principais microorganismos causadores de determinadas infecções, quais antibacterianos tem sofrido maior resistência por parte dos microorganismos, realizando-se assim um levantamento bacteriológico geográfico.

A correta escolha do antibiótico e a explicação devida ao paciente são responsabilidades dos prescritores e demais profissionais de saúde. O farmacêutico é o profissional capacitado para avaliar as prescrições, propor o uso racional de medicamentos, proporcionar informações e orientação imparcial sobre a utilização dos mesmos. Portanto, a presença deste profissional é fundamental na CCIH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CORRÊA, L. Restrição do uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar. *Educação Continuada e Saúde*, v.5, n.2 pt 2, p.48-52, 2007.
2. BRASIL. Vigilância Epidemiologia de Pneumonias no Brasil. São Paulo: Ministério da Saúde, 2007.
3. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Serviço de microbiologia. [homepage da internet] – Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/textos/mod i 2004.doc>. Acesso em: 23/01/2008
4. FRANÇA, F.; COSTA, A. Perfil farmacoterapêutico de pacientes em uso de antimicrobianos em hospital privado em Fortaleza – CE. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 19, n. 4, p. 224 – 228, 2006.
5. NICOLINI, P; NASCIMENTO, J; GRECO, K. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Revista Ciência. Saúde Coletiva*, São Paulo, v.13, p.689-696, Abril 2008.
6. FONSECA AL. Antibióticos na Clínica diária. 6ªed. Rio de Janeiro: Epub; 2000.
7. BARROS E, BITTENCOURT H, CARAMORI ML, Machado A. Antimicrobianos. Ed. 3º. Porto Alegre: Artmed; 2001.
8. MARTINEZ, R; GIRONI, R; SANTOS, V. Sensibilidade bacteriana a antimicrobianos, usados na prática médica – Ribeirão Preto-SP. *Medicina*, Ribeirão Preto, São Paulo, v.29, p.278 – 284. Abril 1996.
9. GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Companies, 2006. Cap. 44, p. 1017: Penicilinas, Cefalosporinas e outros Antibióticos β -Lactâmicos.
10. GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Companies, 2006. Cap. 44, p. 1024: Penicilinas, Cefalosporinas e outros Antibióticos β -Lactâmicos.
11. FONSECA AL. Antibióticos na Clínica Diária. 6ªed. Rio de Janeiro: Epub; 2000.
12. TAVARES PR. Normatização do uso racional de antimicrobianos. Fortaleza, 2002.
13. GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Companies, 2006. Cap. 44, p. 1023: Penicilinas, Cefalosporinas e outros Antibióticos β -Lactâmicos.
14. DIRETRIZES brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria – 2007. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v.33, p.31 – 50, 2007.
15. FERRARI, A; ALGORTA, G; ZABALA, C, et al. Etiologia das pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade em crianças hospitalizadas. Uruguai 1998 – 2004. *Revista Chilena de Infectologia*, Chile, v.24, p.1 -13, 2007.