

# Boletim do



# cim

CENTRO  
DE INFORMAÇÃO  
DO MEDICAMENTO

## COMPREENDER OS mAb BIOSSIMILARES COM A TOTALIDADE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

### DEFINIÇÃO DE BIOSSIMILAR

O termo biossimilar é um conceito regulamentar baseado em critérios de qualidade, eficácia e segurança. Para que as proteínas sejam consideradas biossimilares deverão fazer esta comparabilidade na qualidade, na eficácia e segurança do produto. Segundo as orientações publicadas pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) e pela FDA (*US Food and Drug Administration*) estes procedimentos asseguram que não existem diferenças significativas na segurança, qualidade/pureza e eficácia/potência entre o anticorpo monoclonal (mAb) biossimilar e o produto de referência.<sup>1,2</sup> Actualmente, as orientações publicadas por estas duas organizações são as mais avançadas do ponto de vista científico, o que permite diferenciar produtos que erradamente são catalogados como “biossimilares” e que realmente não o são. Vários produtos comercializados em alguns países da América do Sul, Índia ou China não seguem os processos regulamentares mais exigentes da EMA e FDA para a aprovação dos biossimilares, nomeadamente no que diz respeito à comparabilidade.<sup>2-4</sup> Estes mAb não devem ser considerados biossimilares mas apenas cópias de mAb originais. Por outro lado, todas as cópias dos mAb que venham a ser comercializados na Europa ou Estados Unidos devem ser considerados biossimilares, uma vez que terão de seguir orientações muito mais exigentes de similaridade entre os dois tipos de produtos.<sup>1,2,5-7</sup>

O conceito de biossimilaridade tem evoluído ao longo dos últimos dez anos.<sup>7-10</sup> A experiência resultante da aprovação de 14 biossimilares e a publicação de 7 *guidelines* de classes específicas de biossimilares introduziu especificidades pré-clínicas e clínicas bastante evoluídas que suportam a entrada de biossimilares mais complexos como os anticorpos monoclonais. Ao longo dos últimos 20 anos de biotecnologia farmacêutica, a ciência regulamentar tem ganho experiência substancial na avaliação da comparabilidade dos medicamentos biotecnológicos. O muito falado princípio da comparabilidade que se realiza após alterações no processo de produção, exige que os candidatos apresentem garantias suficientes que as mudanças não vão afectar negativamente a segurança do produto e a sua eficácia.<sup>11</sup> Estes dados podem ser obtidos por métodos físico-químicos e de caracterização biológica (que na maioria dos casos é suficiente), ou adicionalmente estudos pré-clínicos ou clínicos. Pode argumentar-se que a extrapolação de evidência já foi aplicada neste caso, uma vez que a maioria dos processos de submissão das alterações não incluiu dados de eficácia e segurança para as diferentes indicações clínicas dos mAb.

### A COMPLEXIDADE BIOTECNOLÓGICA IMPLICA VARIABILIDADE NOS MEDICAMENTOS

A produção de proteínas complexas e de elevado peso molecular tem de ser obrigatoriamente realizada em linhas celulares animais em condições bastante controladas de expressão.<sup>12</sup> Tal como num organismo vivo, e apesar das condições experimentais bem controladas, as células presentes num fermentador têm crescimentos diferentes entre si. O resultado destas diferenças podem ser pequenas alterações na conformação proteica, que potencialmente alteram a sua funcionalidade biológica e podem tornar as proteínas insolúveis e potencialmente imunogénicas. Assim, o objectivo de qualidade de um biossimilar é reproduzir o mais possível a conformação proteica original, sendo que a sequência de aminoácidos de um biossimilar e do seu original tem de ser rigorosamente a mesma.<sup>5,13</sup> Por isso, as proteínas obtidas de diferentes lotes são naturalmente diferentes entre si mas dentro de determinados limites, ou seja, as diferenças de actividade e função biológica não podem ser estatisticamente significativas entre diferentes lotes do mesmo produto. Em conclusão, é necessário que exista um processo de controlo de qualidade das proteínas produzidas e que este seja implementado pelas empresas farmacêuticas e regulamentado pelas autoridades do medicamento. As diferenças detectadas não devem ser significativas, no entanto, algumas alterações poderão ser mais extensas.<sup>14</sup> Neste caso, o produto pode ser aprovado se o impacto biológico e funcional dessas alterações não apresentar diferenças significativas face ao medicamento biotecnológico original.

### A QUALIDADE DO BIOSSIMILAR É AVALIADA COM CRITÉRIOS EXIGENTES

As proteínas complexas, como os mAb ou as proteínas de fusão, têm funções e formas mais complexas e com pesos moleculares acima dos 120 kDa. Uma vez que estas proteínas são multifuncionais, a sua conformação tem de ser óptima para manter todas as propriedades bioquímicas. As modificações proteicas que podem ocorrer variam desde a glicosilação até à oxidação ou deamidação. No caso da glicosilação, estas alterações ocorrem independentemente da sequência proteica, pelo que a variabilidade é inerente ao processo fisiológico de crescimento celular.<sup>15,16</sup> No entanto, seguindo as recomendações da FDA e EMA, o biossimilar não pode ser superior nem inferior ao original. As empresas devem por isso, ao longo do processo de produção, encontrar as melhores condições de similaridade antes de iniciar os ensaios clínicos de equivalência.<sup>4</sup> O maior peso na avaliação dos anticorpos que pretendem ser biossimilares de mAb originais reside na caracterização físico-química e biológica destas moléculas, utilizando as metodologias experimentais

mais actuais e sensíveis. No caso dos anticorpos terapêuticos, a qualidade destes produtos tem de responder às mesmas exigências regulamentares colocadas aos medicamentos originais desta classe. Em segundo lugar, deve sujeitar-se à comparação com o anticorpo original que pretende reproduzir.<sup>7</sup> Por estes motivos, o dossier analítico de um biossimilar é consideravelmente maior que o exigido aos mAb inovadores.<sup>8</sup>

Como estabelecido pelas autoridades do medicamento (EMA e FDA) o objectivo do desenvolvimento de um biossimilar é avaliar essa similaridade, e não repetir a caracterização do benefício clínico desse produto. Parte-se do princípio que se os anticorpos forem biossimilares em todas as suas características moleculares e biológicas, então a eficácia e segurança serão semelhantes. Ou seja, não é menor a exigência na avaliação regulamentar de um anticorpo biossimilar, mas é orientada com um objectivo diferente. Deste modo, tanto para os biossimilares como para os anticorpos monoclonais de referência, os dados devem ser obtidos com os métodos mais adequados, mais sensíveis e cientificamente mais avançados. Por outro lado, os métodos de avaliação de qualidade, eficácia e segurança actualmente disponíveis são cientificamente muito mais avançados que na altura do processo de introdução no mercado dos anticorpos de referência.

### A IMUNOGENICIDADE É UM FACTOR DE RISCO DE TODOS OS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

A imunogenicidade das proteínas terapêuticas é um dos principais problemas que os medicamentos biotecnológicos têm de resolver.<sup>17,18</sup> Todos os medicamentos de origem biotecnológica são imunogénicos, não só porque são não-*self* como também são administrados numa quantidade bastante elevada, o que induz uma forte resposta imunogénica. As causas da imunogenicidade são multifactoriais, sendo as diferenças de glicosilação de um produto um dos motivos principais que provocam insolubilidade e alterações conformacionais das proteínas. Esta alteração da estrutura proteica, em combinação com factores relacionados com o doente, com a patologia, com o tipo de administração, armazenamento e logística de preparação pode desencadear um processo imunogénico indesejável.<sup>19</sup> A agregação proteica, principalmente por via subcutânea, é um factor crítico de desenvolvimento de imunogenicidade devido à captura destes agregados pelas células dendríticas e posterior apresentação aos linfócitos Th. Deste modo, as alterações da produção proteica podem provocar por este mecanismo o desenvolvimento de anticorpos antifármaco (AAF), que numa primeira fase (6 meses após a administração) podem ser de baixa afinidade, sendo posteriormente de elevada afinidade ou neutralizantes (entre os 6 e os 12 meses). Estes AAF podem reduzir a concentração do mAb em circulação, neutralizar a funcionalidade dos mAb e desenvolver efeitos adversos pela formação e precipitação dos imunocomplexos. Embora raros, os imunocomplexos podem traduzir-se em episódios tromboembólicos ou em vasculites derivadas do tratamento. Por exemplo, na doença de Crohn, a formação de AAF para o infliximab aumenta ao longo do tempo, o que pode estar relacionado com a utilização intermitente do mAb nesta indicação.<sup>20</sup> O infliximab também é um caso particular devido a ser um mAb quimérico, o que significa que a presença de regiões variáveis de ratinho pode induzir rapidamente a formação de AAF neutralizantes de elevada afinidade. Este processo de taquiflaxia depende também do tipo de patologia envolvida, sendo a resposta auto-imune e inflamatória um factor de risco elevado, que pode ser exacerbado com algumas das condições descritas anteriormente. Deste modo, é importante que os biossimilares sejam testados com comparabilidade em estudos clínicos de duração e tamanho suficientes para determinar quais as taxas de imunogenicidade e os efeitos adversos. Por outro lado, devem ser ultrapassadas as preocupações com os resultados de imunogenicidade obtidos através de ensaios não padronizados. Felizmente, a entrada dos biossimilares vai certamente levar ao desenvolvimento de testes de imunogenicidade mais robustos e padronizados.

### DEMONSTRAÇÃO CIENTÍFICA DA BISSIMILARIDADE

A demonstração da biossimilaridade das proteínas é muito diferente da forma como os genéricos são aprovados. No caso dos genéricos, a aprovação está apenas dependente da demonstração de equivalência farmacocinética. Como a heterogeneidade dos químicos é mínima em termos de conformação, somente a pureza e formulação destes medicamentos é que determinam a variabilidade dos genéricos químicos.<sup>21</sup> Nos medicamentos biotecnológicos originais e biossimilares, devido à sua heterogeneidade, é necessária uma extensa caracterização físico-química e biológica, e uma avaliação não-clínica de imunogenicidade e pureza antes de se iniciar a avaliação de eficácia e segurança em ensaios clínicos de fase I e III. O mesmo princípio de equivalência é seguido nos ensaios clínicos, que não devem ser desenhados para determinar a superioridade de eficácia e segurança de um fármaco relativamente a outro. No final, tal como para os mAb originais, os eventos adversos mais raros e a eficácia e segurança a longo prazo dos mAb biossimilares serão avaliados através da vigilância pós-comercialização. O primeiro passo da estratégia clínica inclui a comparabilidade da farmacocinética, em combinação com a farmacodinâmica. Em segundo lugar, os parâmetros farmacodinâmicos podem contribuir substancialmente para o exercício de comparabilidade para certos mAb e em determinadas indicações. Em terceiro lugar, o ensaio clínico controlado e aleatorizado avalia uma população homogénea de doentes e compara a eficácia (ou actividade) e segurança de um mAb biossimilar e do mAb de referência na condição clínica mais sensível para detectar diferenças nos mAb.

João Gonçalves

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

### Referências bibliográficas

1. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biosimilars: biosome or biodifferent? *Can Pharm J*. 2010; 143: 184-91.
2. Woodcock J, Griffin J, Behrman R. *et al*. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 437-42.
3. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 865-9.
4. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K. *et al*. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med*. 2011; 365: 385-8.
5. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011; 71: 1527-36.
6. Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 75-92.
7. Schiestl M, Stangler T, Torella C. *et al*. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011; 29: 310-12.
8. Rademacher TW, Parekh RB, Dwek RA. *Glycobiology*. Annu Rev Biochem. 1988; 57: 785-838.
9. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 405-17.
10. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf)> (EMA, London, 2006).
11. Schellekens H. Biosimilar therapeutics - what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009; 2: i27-36.
12. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating similarity to a reference product: draft guidance February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed 4 Apr 2012).
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003517&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003517&mid=WC0b01ac058009a3dc)
14. Yoo D, Miranda P, Piotrowski M. *et al*. A randomized, double-blind, phase 3 study demonstrates clinical equivalence of CT-P13 to infliximab when co-administered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(Suppl3): 359.
15. Park W, Hrycaj P, Kovalenko V. *et al*. A randomized, double-blind, phase 1 study demonstrates equivalence in pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and infliximab in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(Suppl3): 111.
16. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: what are they and where do they come from? *Can Pharm J*. 2010; 143: 134-9.
17. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1: 457-62.
18. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf) (accessed 11 Apr 2012).
19. US Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating bio-similarity to a reference product: draft guidance February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> (accessed 4 Apr 2012).
20. Chung CH, Mirakhur B, Chan E. *et al*. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1109-17.
21. Rovira J, Espin J, Garcia L, Olry de Labry A. The Impact of Biosimilars' Entry in the EU Market. Andalusian School of Public Health, Spain, 2011.

## PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) pode definir-se como a inflamação aguda do parênquima pulmonar de origem infecciosa adquirida em ambulatório.<sup>1</sup> Acontece fora do hospital ou menos de 48 horas após internamento, num doente que não estava hospitalizado nem residia em lar ou instituição equivalente.<sup>2</sup> São também excluídas as pneumonias associadas aos cuidados de saúde, definidas como aquelas que acontecem em qualquer doente que esteve internado em hospital por dois ou mais dias nos 90 dias anteriores à infecção, residia em lar ou instituição similar, recebeu antibioterapia intravenosa, quimioterapia, cuidados relacionados com uma ferida, ou hemodiálise nos 30 dias anteriores à infecção.<sup>3</sup>

A apresentação clínica da PAC é muito variável, pode ser uma doença de pouca gravidade e evolução benigna ou, pelo contrário, ser extremamente grave e rapidamente fatal. Na maioria dos doentes existe história aguda ou subaguda de febre, tosse com ou sem expectoração e dispneia; em alguns doentes ainda, hipersudorese, arrepios, calafrios, fadiga, mialgias, anorexia, cefaleias, confusão (idoso), desconforto torácico, dor pleurítica, hemoptise e dor abdominal. Nos idosos, a pneumonia apresenta-se frequentemente com sintomas inespecíficos e sem febre.<sup>4</sup> Está associada a considerável morbidade e mortalidade, particularmente nos idosos, ou nos doentes com comorbilidades significativas. A incidência aumenta com a idade e é maior nos homens do que nas mulheres.<sup>5</sup> O prognóstico depende da virulência do microrganismo envolvido, das defesas naturais do hospedeiro e do início precoce da terapêutica.<sup>1</sup>

Na Europa, a PAC é a principal causa de morte devida a infecção, com aproximadamente 90% das mortes a ocorrerem em pessoas com mais de 65 anos. São reconhecidos vários factores de risco para a PAC, nomeadamente: idade superior a 65 anos; hábitos tabágicos e/ou alcoólicos; imunossupressão; doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); doença cardiovascular, hepática, ou renal crónica; diabetes e demência.<sup>6</sup>

Na última década, estudos em diferentes países evidenciaram um aumento do número de internamentos hospitalares por PAC. O aumento da esperança média de vida e, consequentemente, da população idosa, a par da crescente prevalência das doenças crónicas são alguns dos principais factores que explicam esta situação.<sup>7</sup>

O aumento de internamentos por PAC também se registou em Portugal. No período de 2000 a 2009, a PAC foi uma das principais causas de internamento hospitalar, representando 3,7% do total de episódios de internamento de adultos em instituições do Serviço Nacional de Saúde. Este valor aumentou com a idade, representando 7% nos indivíduos com idade  $\geq$  65 anos. Neste período, foram internados mais homens (56%) do que mulheres (44%), e a média de idades foi 73 anos.<sup>7</sup>

Dependendo da gravidade dos sinais e sintomas e das comorbilidades existentes, o tratamento pode decorrer em ambulatório ou em meio hospitalar. A maioria dos casos é tratada em ambulatório. Estima-se que em Portugal a percentagem de doentes com PAC que necessitam internamento hospitalar seja 30% (25-40%), e necessitando de tratamento em Unidade de Cuidados Intensivos cerca de 7%. A taxa de mortalidade estimada para a totalidade das PAC hospitalizadas (enfermaria e UCI) é 15% e na UCI é 40%.<sup>8</sup>

O agente etiológico não é identificado em 40-60% dos doentes com PAC. Embora uma grande diversidade de patógenos possa causar a doença, apenas um número restrito é respon-

sável pela maioria dos casos. O *Streptococcus pneumoniae* é o microrganismo mais frequente (30-75%). Admite-se que os agentes atípicos possam ser responsáveis por 15-35% das pneumonias, sendo os mais frequentes o *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydia pneumoniae* e a *Legionella pneumophila*. O *Haemophilus influenzae* é, muitas vezes, o segundo microrganismo mais prevalente, principalmente quando coexiste DPOC e nos fumadores. A *Moraxella catarrhalis* também é um agente etiológico associado a estas duas situações.<sup>1</sup> Os vírus respiratórios (ex. influenza, parainfluenza, vírus respiratório sincicial, adenovírus) são uma causa importante de PAC, sendo o vírus influenza o mais frequente. Em alguns estudos epidemiológicos, os vírus são, a seguir ao *S. pneumoniae*, os agentes etiológicos mais comuns. Em cerca de 1% dos casos ocorre infecção mista.<sup>9</sup> Algumas situações estão associadas a uma maior predisposição para microrganismos menos comuns. O *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente está por vezes associado a infecção recente por vírus influenza, e ocorre mais frequentemente quando existem bronquiectasias. A doença pulmonar crónica predispõe mais para infecção por bacilos entéricos gram-negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) e *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>1,10</sup> A *P. aeruginosa* é um agente etiológico pouco frequente, sobretudo na ausência de patologia estrutural pulmonar, mas geralmente associada a formas graves de pneumonia.<sup>1</sup> Outros factores de risco associados a *P. aeruginosa* incluem corticoterapia crónica, terapêutica antibiótica de largo espectro durante mais de 7 dias nos últimos 30 dias e desnutrição. A doença oncológica e a doença cardiovascular são factores de risco para pneumonia por gram-negativos.<sup>11,12</sup> Os antecedentes de alcoolismo e broncoaspiração sugerem etiologia por anaeróbios ou bacilos gram-negativos.<sup>11</sup>

Existem diversas recomendações terapêuticas para o tratamento da PAC publicadas por diversas sociedades científicas internacionais. Contudo, apresentam divergências entre si. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Pneumologia publicou em 2003 as recomendações nacionais, e mais recentemente, em 2011, a Direcção-Geral da Saúde publicou normas de orientação clínica sobre a matéria, que se encontram ainda em discussão pública.

A selecção da terapêutica antimicrobiana da PAC assenta em vários factores, nomeadamente: os patógenos mais prováveis; taxas locais/nacionais de resistência; factores de risco para resistência antimicrobiana (por ser o agente bacteriano mais comum deve ser tida em consideração a probabilidade de infecção por *S. pneumoniae* resistente a antibióticos); comorbilidades médicas que possam influenciar a probabilidade de um patógeno específico e que possam constituir um risco para a falência terapêutica. Outros factores a considerar são o potencial para indução de resistências aos antibióticos, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, perfil de segurança e custos da terapêutica.<sup>9,13</sup>

A terapêutica antibiótica é habitualmente iniciada empiricamente e deve sê-lo o mais precocemente possível após confirmação do diagnóstico. O atraso no seu início, tal como a escolha inadequada do regime terapêutico inicial, correlacionam-se com um aumento significativo da mortalidade.<sup>1</sup>

A antibioterapia deve cobrir sempre o *S. pneumoniae*, por ser este o agente etiológico mais frequente. Também é legítimo cobrir igualmente os agentes atípicos.<sup>1</sup> Algumas recomendações não consideram obrigatória a cobertura empírica

TABELA 1 - RECOMENDAÇÕES DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA DA PAC NO ADULTO IMUNOCOMPETENTE (ADAPTADO DE 1)

LOCAL DE TRATAMENTO/FACTORES MODIFICADORES	1.ª OPÇÃO	ALTERNATIVA
Ambulatório (sem factores modificadores)	Macrólido <sup>1</sup>	Doxiciclina ou Fluoroquinolona <sup>2</sup>
Ambulatório (com factores modificadores)	Beta-lactâmico <sup>3</sup> + Macrólido <sup>1</sup> ou Fluoroquinolona <sup>2</sup>	Beta-lactâmico <sup>3</sup> + Doxiciclina
Internamento em enfermaria	Beta-lactâmico <sup>4</sup> + Macrólido <sup>1</sup> ou Fluoroquinolona <sup>2</sup>	Beta-lactâmico <sup>4</sup> + Doxiciclina
Internamento em UCI (sem factores de risco para <i>P. aeruginosa</i> )	Beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamases <sup>5</sup> ou Cefalosporina 3.ª geração <sup>6</sup> + Macrólido <sup>1</sup> ou Fluoroquinolona <sup>2</sup>	
Internamento em UCI (com factores de risco para <i>P. aeruginosa</i> )	Beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamases <sup>8</sup> ou Cefalosporina 3.ª/4.ª geração <sup>9</sup> ou Carbapenemo <sup>10</sup> + Fluoroquinolona <sup>11</sup>	Beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamases <sup>8</sup> ou Cefalosporina 3.ª/4.ª geração <sup>9</sup> ou Carbapenemo <sup>10</sup> + Aminoglicosídeo + Fluoroquinolona <sup>2</sup> ou Macrólido

1. Azitromicina, claritromicina e eritromicina. A azitromicina e a claritromicina, pela comodidade posológica e menor número de efeitos secundários, nomeadamente gastrintestinais, têm vantagem sobre a eritromicina, pelo que a sua utilização deve ser considerada perante impossibilidade das outras opções.
2. Levofloxacina e moxifloxacina. A utilização de fluoroquinolonas em ambulatório deve ser restringida aos casos de impossibilidade de utilização de outra alternativa terapêutica, pois a sua sobreutilização pode promover a emergência de resistências bacterianas a esta classe.
3. Amoxicilina (1 g 8/8 h), amoxicilina/ác. clavulânico (875/125 mg 8/8 h).
4. Amoxicilina/ác. clavulânico, ceftriaxona, cefotaxima. Na suspeita de aspiração, utilizar fármacos com actividade para anaeróbios: amoxicilina/ác. clavulânico (2,2 g 8/8 h), piperacilina/tazobactam, clindamicina, carbapenemo.
5. Amoxicilina/ác. clavulânico, piperacilina/tazobactam.
6. Ceftriaxona, cefotaxima.
7. Ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina. Em Portugal, não existe formulação injectável de moxifloxacina.
8. Piperacilina/tazobactam.
9. Cefazidima ou cefepima.
10. Imipenem, meropenem ou doripenem.
11. Ciprofloxacina em dose elevada (400 mg 8/8 h).

dos agentes atípicos em ambulatório, e em internamento nos casos menos graves, salvo se houver clara suspeita desta etiologia.<sup>14</sup> O agente atípico mais frequente, *M. pneumoniae*, apresenta uma periodicidade epidémica cada 4 a 5 anos e afecta geralmente a população jovem.<sup>4,14</sup> Deve ainda ser tido em consideração o local de tratamento (ambulatório ou hospitalar) e a presença de factores modificadores susceptíveis de favorecer infecção por *S. pneumoniae* resistente (idade > 65 anos; terapêutica com beta-lactâmico, macrólido ou fluoroquinolona nos últimos 3 a 6 meses; alcoolismo; comorbilidades médicas; terapêutica ou doença imunossupressora; exposição a crianças que frequentam infantário) ou bactérias gram-negativas.<sup>1,12,13</sup> Nos doentes internados com PAC, é reduzido o número de doentes que não apresenta factores de risco para infecção por *S. pneumoniae* resistente ou gram-negativos.<sup>1</sup> Na unidade de cuidados intensivos, para além do *S. pneumoniae*, como agente principal, surgem também com frequência considerável, *Legionella*, bacilos entéricos gram-negativos, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *P. aeruginosa*, o que determina terapêuticas de espectro mais amplo.<sup>8,11</sup>

A eventual correcção da antibioticoterapia inicial deverá ter como factor determinante a resposta clínica, que se espera favorável ao fim de 3 a 5 dias. Também a disponibilidade de resultados de exames bacteriológicos pode condicionar eventuais alterações.<sup>1</sup>

A duração ideal do tratamento antibiótico não está claramente estabelecida. A presença de comorbilidades, bacteriemia, gravidade inicial e evolução da doença, e as características específicas dos fármacos utilizados (ex. azitromicina, cuja duração de tratamento em ambulatório é 3 dias), são aspectos determinantes na duração da terapêutica. No geral, a pneumonia por *S. pneumoniae* e outras infecções bacterianas deverão ter uma duração de tratamento de 7 a 10 dias. Alguns casos particulares poderão requerer duração mais prolongada. Os doentes com *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* poderão necessitar 10 a 14 dias, e nos casos de *L. pneumophila* o tratamento pode ir até 21 dias. Na ausência de diagnóstico etiológico,

o tratamento em ambulatório tem geralmente uma duração mais curta (7 a 10 dias) do que na enfermaria (10-14 dias) ou na UCI (10 a 21 dias).<sup>1</sup>

Em conclusão, a PAC pode ser uma doença de evolução benigna e sem complicações ou pode ter uma apresentação clínica de extrema gravidade, pelo que o início da terapêutica antibiótica adequada deve ser tão precoce quanto possível. Atendendo à dificuldade em identificar o agente etiológico, a escolha dos antibióticos é, habitualmente, empírica tendo por base os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos disponíveis, incluindo a exposição prévia a antibióticos.

Maria Isabel Félix  
Farmacêutica

#### Referências bibliográficas

1. Froes F. et al. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Comissão de Infecçologia Respiratória. Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes. Rev Port Pneumol. 2003; IX (5): 435-461.
2. Guimarães C. et al. Pneumonia associada aos cuidados de saúde versus pneumonia adquirida na comunidade: entidades diferentes, abordagens distintas. Rev Port Pneumol. 2011; 17(4): 168-171.
3. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med. 2005; 171(4): 388-416.
4. Neumonia adquirida en la comunidad. Optimización del tratamiento. Sacylite. 2010; 4: 1-8.
5. Froes F. Morbilidade e mortalidade da pneumonia adquirida na comunidade no adulto, em Portugal. Acta Med Port. 2013; 26(6): 644-645.
6. Torres A. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Thorax. 2013; 68: 1057-1065.
7. Froes F. et al. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. Eur Resp J. 2013; 9: 187-94.
8. Oliveira AG. Práticas actuais na abordagem hospitalar da pneumonia adquirida na comunidade em Portugal. Consenso de um painel de peritos. Rev Port Pneumol. 2005; XI (3): 243-282.
9. Woodhead M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (Suppl.6): E1-E59.
10. Brar NK. et al. Management of community-acquired pneumonia. Ther Adv Resp Dis. 2011; 5(1): 61-78.
11. Blanquer J. et al. Neumonia adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2010; 46(Supl 7): 26-30.
12. Mandell LA. et al. IDSA/ATS consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44: S27-72.
13. File T. Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting. UpToDate Oct 2013 [online] (accedido a 09.01.2014) Disponível em:www.uptodate.com
14. Lim WS. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 2009; 64(Suppl.3): iii1-55