

Novas diretrizes para o manuseio da pneumonia comunitária em adultos.

Pneumonia adquirida na comunidade é a principal causa de morbidade e de morte decorrente de doença infecciosa. Sociedades internacionais têm publicado e revisado diretrizes que auxiliam na melhoria do manuseio da pneumonia do adulto adquirida na comunidade, com base nas melhores evidências disponíveis. Esta revisão compara as recomendações das atuais diretrizes.

Fármaco em estudo: doxiciclina

Autoria: ARMITAGE, K.; WOODHEAD, M. New guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 20:170-176. 2007.

Resumo

Há poucas evidências sugerindo que a investigação microbiológica na pneumonia comunitária do adulto (PCA) afete a mortalidade, embora possa providenciar informação epidemiológica referente à seleção do antibiótico. Controvérsias existem acerca da avaliação do escarro. O **ATS (American Thoracic Society)**, **BTS (British Thoracic Society)** e **ERS (European Respiratory Society)** concordam que, em decorrência da ampla variabilidade na sensibilidade e especificidade da marcação para Gram no escarro, associada não somente à capacidade do paciente em expectorar, mas, também, de diferenças técnicas na preparação do material e variabilidade interobservador, não se deve realizar rotineiramente o exame para Gram do escarro. Sugere-se enviar o escarro para Gram somente com escarro de boa qualidade observado pelo corpo médico e transportado para o laboratório de maneira adequada.

Entre 5 e 38% dos casos de PCA atribuem-se a organismos mistos. O ERS e ATS indicam que os resultados do Gram são úteis para expandir a cobertura antimicrobiana com base na descoberta de um agente inesperado, diferentemente, a **ISDA (Infectious Diseases Society of América)** não somente recomenda que a marcação para Gram seja conduzida em todos os pacientes, mas que resultados positivos sejam usados para estreitar o espectro antimicrobiano terapêutico.

Exceto para o **JRS (Japanese Respiratory Society)** todas as sociedades recomendam que duas séries de hemoculturas sejam obtidas de todos os pacientes admitidos no hospital com pneumonia, preferencialmente antes da administração de antibióticos. O JRS apenas o recomenda em casos de pneumonia grave. Investigação sorológica de rotina e teste antigênico urinário para sorogrupo I da **Legionella pneumophila** e **Streptococcus pneumoniae** são recomendados somente para pacientes com pneumonia grave pelo BTS, ATS, IDSA e ERS. O JRS advoga o uso do teste antigênico urinário para *S. pneumoniae* em todos os pacientes e, quando apropriado, para *Legionella* e vírus influenza A. Testes sorológicos raramente denotam impacto na prática clínica, servindo apenas a propósitos epidemiológicos.

Estratificação de risco

Evidências mostram que clínicos podem tanto superestimar a severidade da pneumonia como falhar em reconhecer pacientes de alto risco. Todas as diretrizes recomendam que o julgamento clínico seja suplementado por escalas de intensidade objetivas. Duas ferramentas principais estão disponíveis para estratificar o risco de pacientes com pneumonia. O **Pneumonia Severity Index** (tabela 1) classifica pacientes em termos de sua mortalidade com base na presença de comorbidades, sinais vitais e anormalidades laboratoriais. Estas informações têm sido extrapoladas para determinar quais pacientes podem ser seguramente tratados ambulatorialmente. Pacientes classes I e II não devem requerer admissão hospitalar, enquanto pacientes classe III podem receber cuidados ambulatoriais e pacientes classes IV e V requerem hospitalização. Pacientes classes IV e V são considerados de alta mortalidade e de maior risco para admissão em unidade de

terapia intensiva. O **Pneumonia Severity Index** tem mostrado reduzir a admissão de pacientes de baixo risco ao hospital, embora cerca de um terço dos pacientes de baixo risco sejam admitidos no hospital por razões outras como falta de suporte social ou comorbidades. A estratificação de risco é adotada pelo ISDA e discutido nas diretrizes da ATS.

Critérios	
Idade	
Homem	Idade (anos) - 0
Mulher	Idade (anos) - 10
Residente em <u>nursing home</u>	10
Comorbidade	
Neoplasia	30
Fígado	20
Insuficiência cardíaca congestiva	10
Doença cerebrovascular	10
Doença renal	10
Anormalidades dos sinais vitais	
Confusão mental	20
Frequência respiratória > 30/min	20
PA sistólica < 90 mmHg	20
Temperatura < 35 ou > 40° C	15
Taquicardia > 125 bpm	10
Anormalidades laboratoriais	
Uréia > 11 mmol/l	20
Sódio < 130 mmol/l	20
Glicose > 250 mg/dl	10
Hematócrito < 30%	10
Anormalidades radiográficas	
Derrame pleural	10
Parâmetros de oxigenação	
pH arterial < 7.35	30
PaO2 < 60 mmHg	10
SaO2 < 90%	10

Tabela 1. Pneumonia Severity Index

Risco classe I: idade menor 50 anos sem comorbidade, sem sinais vitais anormais; risco classe II: menor 70 pontos; risco classe III: 71-90 pontos; risco classe IV: 91-130 pontos; risco classe V: maior 130 pontos.

O score CURB-65 recomendado pelo BTS providencia um guia complementar para identificação de pacientes gravemente doentes (figura 1). Este score é também recomendado pelas diretrizes japonesas e suecas.

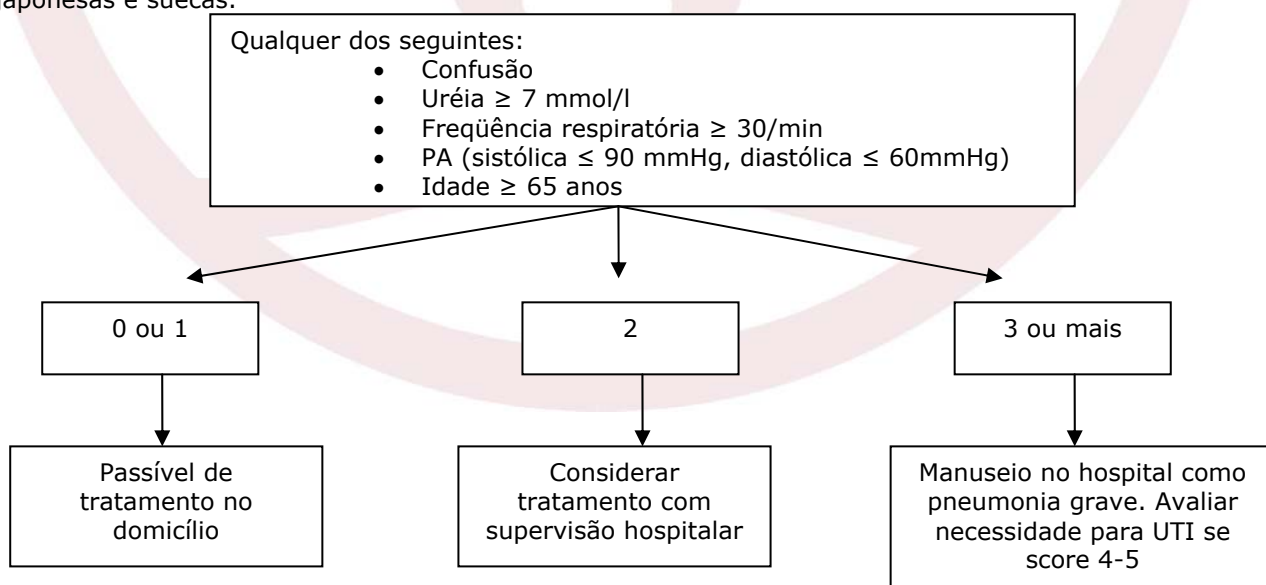


Figura 1. CURB-65 index

O ATS tem modificado o critério usado para definir PCA grave requerendo admissão em UTI. Diretrizes revisadas definem PCA grave como a presença de um critério maior (necessidade para ventilação mecânica ou choque séptico) ou dois de três critérios menores (pressão sistólica abaixo de 90 mmHg, doença multilobular, PaO₂/FiO₂ abaixo de 250). O BTS define PCA grave como um score CURB-65 de 3 ou mais e um score de 4 ou 5 requer avaliação para admissão em UTI, embora não tenha sido formalmente testado para definir a necessidade para UTI.

Microbiologia e antibióticos

A administração precoce de antibióticos após o diagnóstico de pneumonia associa-se à diminuição da mortalidade. A evidência para o momento exato da administração não é conclusiva. O ATS e BTS advogam administração dentro de 8 horas da admissão ao hospital. Já o ISDA advoga administração de horário mais que recomendar períodos de tempo específicos.

A terapia recomendada com antibióticos difere entre as várias diretrizes e isto se deve provavelmente a percepções diferentes da importância de infecções causadas por organismos atípicos, diferenças na resistência a antibióticos, diferenças na interpretação da relevância clínica da resistência a antibióticos, assim como o licenciamento de antibióticos. Resistência à penicilina para *S. pneumoniae* encontra-se em níveis tão altos como 9.2% na Espanha e 15.9% nos EUA. Já a resistência no Reino Unido e Holanda são muito menores (1.5 e 0.5%, respectivamente) e estas diretrizes suportam o uso de antibióticos beta-lactâmicos tradicionais como terapia de primeira linha. No Japão a taxa de resistência do *S. pneumoniae* a macrolídeos é superior a 50% e embora resistência à penicilina esteja aumentando seu uso é ainda recomendado para tratamento de pacientes ambulatoriais com pneumonia bacteriana. O significado clínico da resistência *in vitro* permanece controverso.

Todas as diretrizes racionalizam a seleção de antibióticos com base na prevalência de diferentes organismos causais assim como na severidade da doença. O ATS trabalha com uma subclassificação com base em fatores modificadores (tabela 2). O IDSA segue recomendações similares e categoriza os pacientes em termos de comorbidades e o uso de antibióticos nos 3 meses precedentes para identificar os de maior risco de *S. pneumoniae* resistente a fármacos e organismos Gram negativos. O ERS fornece critérios quando se suspeita de *P. aeruginosa*. Tanto o ATS quanto o IDSA agora classificam pneumonia adquirida em *nursing home* como uma forma de pneumonia hospitalar.

<i>Pneumococos resistentes à penicilina e fármaco resistentes</i>	Idade maior que 65 anos Terapia com beta-lactâmico nos últimos 3 meses Alcoolismo Doença imunossupressora (incluindo esteróides) Comorbidades médicas múltiplas Exposição a crianças em centro de <i>day care</i>
<i>Gram negativos entéricos</i>	Residência em <i>nursing home</i> Doença cardiopulmonar de base Comorbidades médicas múltiplas Antibioticoterapia recente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Doença pulmonar estrutural Corticoterapia (maior que 10 mg/d) Antibióticos de amplo espectro por mais de 7 dias no último mês Desnutrição

Tabela 2. Fatores modificadores que aumentam o risco de infecção com patógenos específicos (ATS)

Pneumonia não grave adquirida na comunidade

O ATS, IDSA e CTS (Canadian Thoracic Society) confiam no uso de macrolídeos e quinolonas respiratórias de geração avançada. O ERS e BTS advogam o uso de beta-lactâmicos como terapia de primeira linha com a adição, se requerida, de macrolídeos simples (tabela 3). Isto se relaciona em parte a níveis de resistência, mas pode também se relacionar a experiências mais limitadas com novos antibióticos devido ao seu período de licença. Os registros de resistência a quinolonas respiratórias estão aumentando e este aumento torna-se ainda maior com o uso disseminado. O JRS somente advoga o uso de fluorquinolonas respiratórias em grupos seletos (idosos, comorbidades, antibióticos recentes, uso na pneumonia grave) enquanto as taxas de resistência no Japão, particularmente em indivíduos acima dos 65 anos, estão acima de 15%. Outros estudos

concernentes ao seu uso relacionam-se aos custos maiores e a associação recente com diarreia por *Clostridium difficile*.

	ATS*	IDSA*	CTS*	ERS	BTS
Paciente ambulatorial: nenhuma doença cardiopulmonar ou fatores modificadores (Grupo 1)	Macrolídeos mais recentes ou doxiciclina	Macrolídeo ou doxiciclina Fluorquinolona respiratória ^b Macrolídeo + recente mais amoxicilina ^b Macrolídeo mais recente mais augmentin	Macrolídeo ou doxiciclina	Amoxicilina ou tetraciclina	Amoxicilina ou eritromicina/ claritromicina ^a
Paciente ambulatorial: doença cardiopulmonar ± fatores modificadores (Grupo 2)	beta-lactâmico + macrolídeo ou doxiciclina ou fluorquinolona respiratória isolada	Macrolídeo mais recente ou fluorquinolona respiratória Fluorquinolona respiratória ^b Macrolídeo mais recente + beta-lactâmico	Macrolídeo mais recente ou fluorquinolona respiratória ou amoxicilina/ clavulanato + macrolídeo	Como acima	Como acima
Paciente internado: doença cardiopulmonar ± fatores modificadores (Grupo 3a)	Beta-lactâmico EV + macrolídeo EV ou doxiciclina ou fluorquinolona respiratória isolada	Fluorquinolona respiratória Macrolídeo mais recente + beta-lactâmico Macrolídeo mais recente + fluorquinolona respiratória ^b	Fluorquinolona respiratória ou cefalosporina de segunda, terceira ou quarta geração + macrolídeo	Penicilina G ou aminopenicilina ou coamoxiclavulanato ou cefalosporina de segunda/ terceira geração ± macrolídeo ou fluorquinolona respiratória	(a) como tratamento domiciliar (b) amoxicilina + macrolídeo ou fluorquinolona respiratória
Paciente internado: nenhuma doença cardiopulmonar ± fatores modificadores (Grupo 3b)	Azitromicina endovenosa isolada (doxiciclina + Beta-lactâmico ^a) ou fluorquinolona respiratória isolada	Como acima	Como acima	Como acima	Como acima

Tabela 3. Antibioticoterapia na pneumonia não grave adquirida na comunidade

*ATS: American Thoracic Society; IDSA: Infectious Diseases Society of America; CTS: Canadian Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; BTS: British Thoracic Society

Macrolídeos mais recentes: azitromicina ou claritromicina. Beta-lactâmico: cefpodoxima oral, cefuroxima, amoxicilina em altas doses, amoxicilina/ clavulanato ou ceftriaxona intravenosa seguido por cefpodoxima oral. Fluorquinolona respiratória: levofloxacina, moxifloxacino.

^a Intolerância/ alergia à penicilina. Admitido por razões não clínicas ou previamente não tratadas na comunidade.

^b Antibioticoterapia recente

Pneumonia grave adquirida na comunidade

O BTS e ERS indicam antibioticoterapia com base na intensidade da doença. O ATS, IDSA e Canadian Thoracic Society definem diferentes estratégias de manuseio com base no sítio de tratamento e a presença de comorbidades ou fatores modificadores e a possibilidade de infecção por *Pseudomonas* (tabela 4). Isto permite identificar grupos com uma alta prevalência de patógenos resistentes. As sociedades americanas também distinguem entre pacientes na comunidade e em *nursing homes*. O ATS e IDSA consideram pneumonias adquiridas em *nursing homes* como uma forma de pneumonia hospitalar como especificado nas diretrizes de pneumonia hospitalar de 2005. Isto contrasta com o BTS, cuja estratégia antibiótica neste grupo se baseia na evidência que a prevalência de patógenos segue a mesma distribuição de pacientes na comunidade.

	ATS*	IDSA*	CTS*	ERS	BTS
UTI: risco de <i>Pseudomonas</i>	beta-lactâmico antipseudomona + quinolona antipseudomona ou beta-lactâmico antipseudomona + aminoglicosídeo + macrolídeo ou fluorquinolona não pseudomona	Agente antipseudomônico + ciprofloxacino ou agente antipseudomônico + aminoglicosídeo + fluorquinolona respiratória ou macrolídeo			
UTI: sem risco de <i>Pseudomonas</i>	beta-lactâmico + macrolídeo ou fluorquinolona	beta-lactâmico + macrolídeo mais recente ou fluorquinolona respiratória Fluorquinolona respiratória ± clindamicina (alérgicos a penicilina)	Fluorquinolona respiratória + cefalosporina de terceira geração ou amoxicilina/clavulanato ou macrolídeo + cefalosporina de terceira geração ou amoxicilina/clavulanato	Cefalosporina de terceira geração + macrolídeo ou cefalosporina de terceira geração + fluorquinolona respiratória	
Nursing home	Como Grupo 3a	Fluorquinolona respiratória Macrolídeo avançado + amoxicilina/clavulanato	Ambulatorial como grupo 2; internado como grupo 3	Fluorquinolona respiratória ou amoxicilina/clavulanato + macrolídeo ou cefalosporina de segunda geração + macrolídeo	Mesmo tratamento segundo intensidade

Tabela 4. Antibioticoterapia para pneumonia grave adquirida na comunidade

UTI: unidade de terapia intensiva. Beta-lactâmico antipseudomonas: cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam. Cefalosporina de segunda geração: cefuroxima. Cefalosporina de terceira geração: cefotaxima, ceftriaxona. Fluorquinolona respiratória: levofloxacino, moxifloxacino (não licenciado no Reino Unido para pneumonia grave adquirida na comunidade).

Impacto das Diretrizes

Diretrizes somente serão úteis se forem adotadas e mostrarem alterar os resultados. Muitos artigos têm focado no efeito da aderência às Diretrizes na qualidade do cuidado. Menendez *et al* concluíram que a não aderência às Diretrizes publicadas ao selecionar antibioticoterapia empírica, particularmente entre pacientes classificados com pneumonia grave, associa-se com alta mortalidade. Outro estudo concluiu que a adoção da implementação de Diretrizes moderadas e de alta intensidade reduziu o número de pacientes de baixo risco admitidos ao hospital. Também encontraram que o uso de Diretrizes de moderada intensidade aumentou o número de pacientes de alto risco tratados inapropriadamente na comunidade, assim suportando a adoção de estratégias de alta intensidade. Até mesmo dentro deste grupo encontraram que acima de 25% dos pacientes foram tratados com antibioticoterapia inapropriada. Além de variar entre hospitais e o status de treinamento dos médicos, a não aderência à diretrizes mostra-se maior entre não pneumologistas. A taxa de aderência entre unidades de terapia intensiva é tão baixa quanto 67%.

Um fator no encorajamento da aderência às Diretrizes deve ser sua efetividade na liberação da informação. A Diretriz ATS é um documento longo com estratégias antibióticas complicadas resumidas em não menos que 5 tabelas, mas algoritmos claros ajudam a transmitir a mensagem. O IDSA incorpora tabelas de informação, mas novamente é um documento que requer tempo para adesão. A Diretriz da BTS oferece um breve resumo e apresentação e estratégias de manuseio simples, enquanto o ERS adota um formato perguntas e respostas.

Assumindo-se que a aderência às Diretrizes associa-se com melhores resultados, a Organização de Pneumonia Adquirida na Comunidade avaliou os cuidados liberados a pacientes hospitalizados com um diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade. Indicadores de performance foram calculados para todos os aspectos do manuseio incluindo diagnóstico, hospitalização, isolamento respiratório, investigação microbiológica, seleção empírica do antibiótico e alta. Concluiu-se que a prática não foi frequentemente de acordo com as Diretrizes recomendados e é a função das organizações internacionais ajudar a melhorar a aderência. Estes achados são suportados por

Maxwell *et al* no estudo CAPTION (Community-Acquired Pneumonia: Towards Improving Outcomes Nationally). Eles avaliaram o manuseio da PCA nos departamentos de emergência australiano comparado às Diretrizes nacionais. Concluíram que a concordância total foi muito baixa, com somente 18% dos antibióticos prescritos de acordo com as Diretrizes recomendadas e avaliação de intensidade em somente 5% das apresentações. Maxwell *et al* também verificaram que apesar da baixa aderência às Diretrizes australianas nos departamentos de emergência isto não teve efeito na mortalidade ou duração da internação.

Indicadores de performance atuam como padrões, com base em evidência ou opinião de consenso, cuja qualidade do cuidado médico pode ser medido. As Diretrizes ISDA são as únicas recomendadas para indicadores de performance específicos. Há, entretanto, uma surpreendente ausência de evidência de qualidade por trás da maioria das recomendações das Diretrizes. Segundo Woodhead somente 6.5% das Diretrizes da ATS, 9.6% das Diretrizes canadenses, 15% das Diretrizes da BTS e 21% das Diretrizes da ISDA são baseadas nos melhores níveis de evidência. Uma palavra final enfatizaria a necessidade para estudos controlados randomizados para providenciar maiores evidências neste campo.

Exemplificação da Fórmula

Doxiciclina cápsula
Doxiciclina.....200 mg Excipiente qsp.....1 cápsula
Mande.....cápsulas. Posologia: 1 cápsula em dose única ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: DOXICICLINA

Fármaco	Doxiciclina
Classe Terapêutica	Antibiótico bacteriostático de amplo espectro Tetraciclina sistêmica Antibacteriano
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de infecções de feridas por queimaduras, geniturinárias, intra-abdominais, da pele e tecidos moles, tífossas, do trato biliar e do trato urinário; • Tratamento de infecções causadas por diversos microorganismos; • Tratamento de acne vulgaris, actinomicose, antraz, artrite gonocócica, boubá, bronquite, brucelose, conjuntivite de inclusão, enterocolite por <i>Shigella</i>, faringite bacteriana, febre Q, febre recorrente, gengivostomatite ulcerativa necrosante, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, otite média aguda, peste bubônica, pneumonia por <i>Haemophilus influenzae</i>, pneumonia por <i>Klebsiela</i>, pneumonia micoplásmica, psitacose, pústula riquetsiana, septicemia bacteriana, sífilis, sinusite, tracoma, tularemia, uretrite gonocócica; • Tratamento de infecções não complicadas do trato geniturinário e do reto causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>, de infecções micobacterianas atípicas e de infecções causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>; • Tratamento e profilaxia da diarreia do viajante, gonorréia, malária falciparum resistente à cloroquina, uretrite não gonocócica causada por <i>Chlamydia trachomatis</i> e <i>Ureaplasma urealyticum</i>, vaginite por <i>Gardnerella vaginalis</i>; • Tratamento e profilaxia de malária e exposição ao antraz.
Interações Medicamentosas Principais	1. Em virtude das tetraciclinas demonstrarem deprimir a atividade protrombínica do plasma, pacientes que estiverem tomando anticoagulantes poderão necessitar de uma redução na dosagem dos mesmos.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Houve relatos isolados de que o uso concomitante de tetraciclina e contraceptivos orais pode reduzir a eficácia destes últimos. 3. Tendo em vista que os fármacos bacteriostáticos podem interferir na ação bactericida da penicilina, é aconselhável evitar-se a administração de doxiciclina juntamente com penicilina. 4. Pacientes que estejam sob tratamento com doxiciclina não devem ser tratados com antiácidos que contenham alumínio, cálcio, magnésio ou preparações que contenham ferro e sais de bismuto, uma vez que estes prejudicam a absorção das tetraciclina. 5. Álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a meia-vida da doxiciclina. 6. O uso concomitante de tetraciclina e metoxiflurano (Pentrane) tem causado toxicidade renal fatal
<p>Reações Adversas Principais</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gastrointestinais: anorexia, náusea, vômitos, diarreia, glossite, disfagia, enterocolite e lesões inflamatórias na região anogenital (com monilíase). Anormalidades na função hepática tem sido raramente relatadas. Estas reações foram causadas tanto pela administração oral como parenteral de tetraciclina. Raros casos de esofagite e ulcerações esofágicas foram relatados em pacientes que receberam fármacos da classe das tetraciclina na forma de cápsulas e comprimidos. A maior parte destes pacientes recebeu a medicação antes de deitar-se. 2. Cutâneas: lesões eritematosas e maculopapulares. Apesar de pouco comuns, foram relatados casos de dermatite esfoliativa. As reações de fotossensibilidade já foram discutidas no item advertências. 3. Toxicidade renal: elevação do nitrogênio uréico sanguíneo tem sido relatada com o uso de tetraciclina sendo aparentemente dose-relacionada. 4. Reações de hipersensibilidade: urticária, edema angioneurótico, anafilaxia, púrpura anafilactóide, doença do soro, pericardite e exacerbação de lupus eritematoso sistêmico. 5. Hematológicas: anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia foram relatadas com o uso de tetraciclina. Casos de fontanelas abauladas em crianças e hipertensão intracranial benigna em adultos foram relatados em pacientes recebendo doses terapêuticas máximas. Este quadro desapareceu rapidamente com a descontinuação do medicamento. 6. Quando administradas por períodos prolongados, as tetraciclina podem produzir descoloração microscópica das glândulas tireóides (marrom-preto). Não foram relatadas quaisquer anormalidades nos estudos da função tireoidiana.
<p>Precauções de Uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de fármacos da classe das tetraciclina durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez, primeira infância e crianças até os 8 anos de idade) pode causar coloração permanente dos dentes (amarelo, cinza e pardo). Esta reação adversa é mais comum durante tratamentos prolongados, mas tem sido observada em tratamentos repetidos a curto prazo. • Hipoplasia do esmalte dental também foi relatada. Portanto, doxiciclina só deve ser usada nestes grupos de pacientes quando outros fármacos não estiverem disponíveis ou mostrarem-se ineficazes e contra-indicadas. • Fotossensibilidade, manifestada por reações exageradas de queimaduras por exposição à luz solar, tem sido observada em alguns indivíduos em tratamento com tetraciclina. Pacientes sujeitos a exposição à luz solar direta ou à luz ultravioleta devem ser alertados de que esta reação pode ocorrer com as tetraciclina, sendo que o tratamento deve ser descontinuado à primeira evidência de eritema cutâneo. • A ação antianabólica das tetraciclina pode causar um aumento do nitrogênio uréico sanguíneo. • Estudos realizados até o momento indicam que isto não ocorre com o uso da doxiciclina em pacientes com insuficiência renal. • As tetraciclina, em alguns casos, podem produzir coloração permanente (amarelo, cinza ou marrom) dos dentes e hipoplasia do esmalte e diminuição do crescimento lineal ósseo em lactentes prematuros, não sendo recomendado, portanto, seu uso em lactentes e em crianças menores de 12 anos. • Também não se recomenda seu uso durante a segunda metade da

	<p>gravidez e no período de lactação.</p> <ul style="list-style-type: none">• O uso de doxiciclina pode contribuir para o desenvolvimento de candidíase oral.
--	---

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. Mosby's. *Drug Consult*™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Infectologia é parte integrante do SAP®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.