

Prescrição Antibiótica no Ambulatório em Doentes Pediátricos com Patologia Respiratória

Antibiotic Prescribing in Ambulatory Care of Pediatric Patients with Respiratory Infections



Joana Verdelho ANDRADE¹, Pedro VASCONCELOS², Joana CAMPOS¹, Teresa CAMURÇA²
Acta Med Port 2019 Feb;32(2):101-110 • <https://doi.org/10.20344/amp.11111>

RESUMO

Introdução: As infeções do trato respiratório são das patologias que mais frequentemente motivam a prescrição antibiótica em idade pediátrica. Os objetivos deste estudo foram identificar a frequência e padrão de prescrição de antibacterianos na patologia respiratória.

Material e Métodos: Durante dois anos (divididos pela apresentação das normas de orientação clínica), os dados foram obtidos através da consulta de processos clínicos de crianças com patologia respiratória. Utilizaram-se os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher para testar associações entre variáveis, assumindo-se significado estatístico quando $p < 0,05$.

Resultados: Realizaram-se 547 consultas (idade média de seis anos \pm 5,3, 55% do género masculino). A pesquisa do antigénio do *Streptococcus* do grupo A na orofaringe foi realizada mais frequentemente por internos de Pediatria ($p = 0,005$). A radiografia de tórax foi mais pedida pelo especialista de Medicina Geral e Familiar ($p = 0,033$). Prescreveu-se antibiótico em 87% pneumonias, 84% otites médias agudas, 68% amigdalites, 25% laringites, 17% infeções respiratórias superiores e 16% bronquiolites agudas. O especialista de Medicina Geral e Familiar prescreveu mais antibiótico que o interno de Pediatria na amigdalite aguda ($p = 0,003$) e na otite média aguda ($p = 0,013$). O antibiótico mais prescrito foi amoxicilina (61%). Não houve diferenças entre os dois períodos estudados quanto ao número de prescrições e escolha de antibiótico das patologias estudadas.

Discussão: A prescrição de antibióticos foi elevada e numa proporção significativa a antibioterapia poderia ser ajustada. Realça-se que não houve diferenças na prescrição após a apresentação das normas de orientação clínica.

Conclusão: Considera-se necessária uma melhoria da prescrição antibiótica pediátrica no ambulatório.

Palavras-chave: Antibacterianos; Assistência Ambulatorial; Criança; Infeções Respiratórias; Prescrição Inadequada; Utilização de Medicamentos

ABSTRACT

Introduction: Respiratory tract infections represent the most frequent conditions in pediatric clinical practice that motivate antibiotic prescribing. The objective was to identify the frequency and pattern of antibacterial prescribing in respiratory diseases.

Material and Methods: Over a period of two years (divided by the presentation of the clinical guideline standards) data was collected from clinical records of children with respiratory disease. Chi-square tests or Fisher's exact test were used to test associations between variables, statistical significance $p < 0.05$.

Results: There were 547 visits (mean age 6 years \pm 5.3, 55% male gender). Analysis for Group A *Streptococcus* of the oropharynx was most frequently requested by pediatric residents ($p = 0.005$). Chest x-rays were more frequently requested by the Family Physician ($p = 0.033$). An antibiotic was prescribed in 87% of pneumonias, 84% acute otitis media, 68% acute tonsillitis, 25% laryngitis, 17% upper respiratory infections, 16% acute bronchiolitis. The Family Physician prescribed antibiotics more often than the Pediatrics resident in acute tonsillitis ($p = 0.003$) and in acute otitis media ($p = 0.013$). The most frequently prescribed antibiotic was amoxicillin (61%). There were no significant differences between the two periods studied regarding the number of prescriptions and antibiotic choice of the conditions studied.

Discussion: Antibiotic prescribing in pediatric acute respiratory infections was high and the choice of antibiotic therapy could be adjusted. We found no difference in antibiotic prescribing after the presentation of the clinical guideline standards.

Conclusion: An improvement in the antibiotic prescription in children and adolescents in the outpatient clinic is considered necessary.

Keywords: Ambulatory Care; Anti-Bacterial Agents; Child; Drug Utilization; Inappropriate Prescribing; Respiratory Tract Infections

INTRODUÇÃO

As infeções do trato respiratório representam uma das patologias que mais frequentemente motivam a prescrição antibiótica em idade pediátrica. O uso racional de medicamentos é fundamental na prática médica com especial relevância no caso dos antibióticos. A sua utilização inadequada pode afectar a qualidade assistencial e aumentar os custos em saúde, assim como favorecer o aparecimento de efeitos secundários e resistências bacterianas.¹⁻¹⁰ Na prática clínica em geral e em particular em pediatria, têm surgido preocupações referentes à dificuldade crescente no tratamento de infeções comuns, facto intimamente relacio-

nado com o uso excessivo destes fármacos, sendo necessário manter uma avaliação contínua da sua prescrição.¹¹⁻¹⁹

A nível internacional, constatou-se uma grande prevalência do uso de antibióticos, especialmente em doentes em idade pré-escolar, com uma taxa de 2,2 prescrições por criança ao ano e uma estimativa de utilização injustificada em pelo menos um terço dessas prescrições.^{20,21} Entre os quadros infecciosos que afetam a população infantil destaca-se a do foro respiratório, que têm na sua maioria uma etiologia vírica e constituem, portanto, um grupo importante de prescrição potencialmente errónea.²² Um estudo

1. Serviço Pediatria. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu. Portugal.

2. Departamento de Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar Viseu-Cidade. Agrupamento Centros de Saúde Dão Lafões. Viseu. Portugal.

✉ Autor correspondente: Joana Verdelho Andrade. joanaverdelhoandrade@gmail.com

Recebido: 23 de julho de 2018 - Aceite: 22 de outubro de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



espanhol, realizado em onze serviços de urgência pediátrica revelou um uso inadequado de antibióticos em infeções respiratórias entre 14% a 80% dos casos.²³

O aumento das resistências aos antibióticos é um problema grave de saúde pública que em grande parte dos casos resulta da utilização indiscriminada e errada dos antibióticos. Em resposta a este problema, surgiram iniciativas tanto locais, como nacionais e internacionais para implementar programas de melhoria da qualidade da prescrição, não só com medidas educacionais aos profissionais de saúde e à população em geral, mas também com a introdução de protocolos ou guias de tratamento tanto intra como extra-hospitalares.²⁶⁻³¹ O uso racional dos antibióticos constitui aliás um dos parâmetros valorizados para determinar a qualidade dos cuidados médicos, pelo que o seu uso incorreto indicaria uma menor qualidade assistencial.

Em Portugal, há Normas de Orientação Clínica (NOC) da Direção-Geral da Saúde, bem como guias clínicos e documentos de consensos que reconhecem a evidência científica para o uso de antibióticos em idade pediátrica.²⁶⁻³¹ No entanto, desconhece-se se a sua utilização é racional ou se os médicos das áreas de Pediatria (P) e Medicina Geral e Familiar (MGF) reconhecem estes guias no momento da prescrição antibiótica. Num cenário ideal, a prescrição não hospitalar seria cerca de dez doses diárias por mil habitantes por dia enquanto a nível hospitalar cerca de três.³²⁻³⁶ O consumo global de antibacterianos em Portugal nos Cuidados de Saúde Primários mantém-se num nível ainda elevado (21,6 doses diárias por mil habitantes por dia), apesar de abaixo da média da Europa (21,9), sendo as penicilinas e o grupo de macrólidos, lincosamidas e estreptograminas mais frequentemente utilizados.³⁴ Apesar da relevância do tema, desconhecem-se os padrões de prescrição em Pediatria nos serviços hospitalares e no ambulatório em Portugal, particularmente o seu impacto nos quadros infecciosos respiratórios. É necessária a obtenção desses dados para se otimizar a utilização dos recursos, assim como a realização de um seguimento dos processos assistenciais.²²

Muitos países reduziram de forma bem-sucedida a prescrição antibiótica no ambulatório, sendo que ainda é a este nível que a maioria dos antibióticos são prescritos.⁹ No entanto, há vários constrangimentos para a redução efetiva da prescrição inapropriada dos antibióticos, onde se incluem as expectativas do doente e profissional de saúde,³⁷ a escassa sensibilização do doente para a existência de resistências³⁸ e a percepção dos clínicos dos cuidados de saúde primários de que o risco de resistência aos antimicrobianos é mínimo.^{39,40} De qualquer forma, não é só a prescrição médica que determina o consumo de antibióticos pelas crianças, uma vez que muitas vezes são os próprios cuidadores que a iniciam, o que acontece tanto mais frequentemente quanto menor o nível sociocultural da família.^{40,41}

Os objetivos deste estudo foram conhecer a percentagem de consultas por quadros infecciosos respiratórios, os diagnósticos mais frequentes, identificar a frequência de

prescrição de antibacterianos nas infeções respiratórias, apreciar o padrão dessa utilização nos Cuidados de Saúde Primários e a adequação da prescrição antibiótica às recomendações internacionais, e comparar estes parâmetros prévios e posteriores à apresentação de NOC de diagnóstico e tratamento de otite média aguda, amigdalite aguda, bronquiolite aguda e pneumonia adquirida na comunidade da Direção-Geral da Saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

População acessível

Estudou-se a abordagem diagnóstica e tratamento de infeções respiratórias de utentes em idade pediátrica (inferior a 18 anos) inscritos numa Unidade de Saúde, com os seguintes diagnósticos, segundo a Classificação Internacional de Assistência Primária (ICPC-2) dos cuidados de saúde primários: otite média aguda (H71); infeção estreptocócica da orofaringe (R72); infeção aguda do aparelho respiratório superior (R74); amigdalite aguda (R76); laringite (R77); bronquite /bronquiolite aguda (R78); gripe (R80); pneumonia (R81); infeção respiratória, outra (R83); asma (R96); doença respiratória, outra (R99); através da consulta do processo clínico informatizado (SClínico®) e em caso de necessidade do contacto telefónico com utente ou tutor legal.

Excluiu-se os casos em que os registos de consulta estavam incompletamente preenchidos para qualquer uma das variáveis estudadas.

Período do estudo

Duração total do estudo de dois anos através da avaliação dos registos clínicos durante um ano a iniciar a 16 de outubro de 2014 (primeira avaliação – retrospectiva) e segundo período com igual duração a iniciar a 16 de outubro de 2015 (segunda avaliação – prospetiva).

Desenho do estudo

Realizou-se uma avaliação interna, ambispetiva, inter pares e de base institucional com intervenção educacional focada no profissional. Realizou-se uma apresentação formal e sistemática de NOC da Direção-Geral da Saúde de “Diagnóstico e Tratamento da Otite Média Aguda em Idade Pediátrica, Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda em Idade Pediátrica, Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade em Idade Pediátrica, Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Aguda na Idade Pediátrica” a 16 de outubro de 2015. O estudo foi conduzido durante um período de dois anos (divididos equitativamente pela apresentação das NOC). Avaliou-se a proporção de episódios de cada diagnóstico, abordagem e tratamento de acordo com o padrão e tipo de prescrição. As variáveis estudadas em relação aos utentes pediátricos foram a idade, o género, antecedentes perinatais, antecedentes patológicos, alergias medicamentosas, cumprimento do programa nacional de vacinação e cobertura com vacinas extra-programa e utilização de antibioterapia prévia nos últimos doze meses. Relativamente à abordagem

diagnóstica e terapêutica analisou-se que médico realizou a consulta, quanto ao grau e especialidade médica (especialista ou interno de MGF e interno de P), se foi solicitado algum exame complementar de diagnóstico e se foi prescrito antibiótico (grupo e duração de tratamento). Dividiu-se a amostra segundo a especialidade (MGF e P).

Análise estatística

Os dados foram recolhidos e codificados numa tabela inserida numa aplicação informática Excel®, versão 2011

(Microsoft Corporation, EUA) para tratamento estatístico, complementado com *software* SPSS®, versão 20 para Mac (SPSS, IL, EUA). O tratamento dos dados teve uma componente descritiva com distribuição de frequências, bem como analítica. Foi utilizado o teste exato de Fisher e qui-quadrado de independência. Considerou-se significância estatística quando o valor - *p* dos testes for *p* < 0,05.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a

Tabela 1 – Proporção de consultas realizadas segundo o tipo de médico e patologia

Consulta realizada por:	Especialista de MGF n (%)	Interno de Pediatria n (%)	Interno de MGF n (%)	Total n (%)
Infeção aguda do aparelho respiratório superior inespecífica	88 (43%)	85 (41%)	33 (16%)	206 (38%)
Amigdalite aguda	62 (53%)	36 (31%)	18 (16%)	116 (21%)
Otite média aguda	53 (59%)	23 (26%)	13 (15%)	89 (17%)
Bronquiolite aguda	25 (59%)	11 (25%)	6 (16%)	42 (8%)
Pneumonia	22 (57%)	13 (33%)	3 (10%)	38 (6%)
Asma	21 (70%)	2 (5%)	7 (25%)	30 (5%)
Gripe	12 (77%)	1 (6%)	3 (17%)	16 (3%)
Laringite	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	10 (2%)
Total	284 (52%)	175 (32%)	88 (16%)	547 (100%)

MGF: medicina geral e familiar

Tabela 2 – Caracterização da amostra dos utentes pediátricos (n = 395)

Caraterização da amostra dos utentes pediátricos		n (%)
Género	Feminino	155 (45%)
	Masculino	240 (55%)
Idade	Média	6,1 anos ± 5,3
	Mínimo, Máximo	21 dias, 17 anos
	< 1 ano	32 (8%)
	1 - 5 anos	182 (46%)
	6 - 9 anos	79 (20%)
> 10 anos	102 (26%)	
Gravidez	Idade gestacional	367 (93%) Termo
		28 (7%) Pré-termo
	Vigiada (pelo menos 6 consultas)	393 (99,5%) sim, 2 (0,5%) não
Comorbilidades atuais	n = 207	
	Excesso de peso ou obesidade	130 (33%)
	Asma ou sibilância recorrente	36 (9%)
	Problemas de neurodesenvolvimento	12 (3%)
	Outra	12 (3%)
Vacinação	Programa Nacional de Vacinação atualizado	391 (99%)
	Vacina antipneumocócica	300 (76%)
	Vacina antirotavírus	122 (31%)
	Vacina anti-hepatite A	95 (24%)
	Vacina antimeningococo B	87 (22%)
Alergias medicamentosas	Sim	2 (0,4%) Amoxicilina e ibuprofeno
	Antibióterapia nos últimos doze meses	47 (12%) sim, 348 (88%) não

Tabela 3 – Caracterização da proporção de casos por diagnóstico a qual foi pedido algum tipo de exame complementar de diagnóstico e que receberam prescrição antibiótica por grupo de especialidade

	Grupo de MGF n (%)	Grupo de Pediatria n (%)	p	Total n (%)
Realização de exames complementares de diagnóstico				
Totalidade das consultas	34 (9%)	15 (9%)		49 (9%)
Amigdalite aguda	10 (13%)	14 (39%)	< 0,001[#]	24 (21%)
Pneumonia	15 (60%)	1 (8%)	0,009[#]	16 (42%)
Infeção respiratória superior inespecífica	4 (3%)	0 (0%)	0,273*	4 (2%)
Bronquiolite aguda	3 (10%)	0 (0%)	0,956*	3 (7%)
Otite média aguda	1 (2%)	0 (0%)	0,998*	1 (1%)
Exacerbação de asma	1 (4%)	0 (0%)	0,950*	1 (3%)
Laringite aguda	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)
Gripe	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)
Prescrição antibiótica				
Totalidade das consultas	179 (48%)	52 (30%)		231 (42%)
Amigdalite aguda	62 (78%)	17 (47%)	0,001[#]	79 (68%)
Otite média aguda	59 (89%)	15 (65%)	0,013[#]	74 (83%)
Infeção respiratória superior inespecífica	28 (23%)	7 (8%)	0,011[#]	35 (17%)
Pneumonia	20 (80%)	13 (100%)	0,129 [#]	33 (87%)
Bronquiolite aguda	7 (23%)	0 (0%)	0,296*	7 (17%)
Laringite aguda	3 (60%)	0 (0%)	0,429*	3 (30%)
Gripe	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)
Exacerbação de asma	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)

*: teste exato de Fisher; #: teste qui-quadrado de independência; MGF: medicina geral e familiar

Saúde do Centro Hospitalar Tondela Viseu.

RESULTADOS

As consultas de agudos de utentes com menos de 18 anos neste período foram 1578 e registaram-se 547 consultas por patologia respiratória (35%). Os diagnósticos mais frequentes foram a infeção aguda do aparelho respiratório superior inespecífica (38%), a amigdalite aguda (21%) e a otite média aguda (17%) e as consultas foram realizadas com maior frequência por especialista de MGF (52%) e interno de P (32%) (Tabela 1).

Observaram-se 395 utentes pediátricos neste período de um total de 6880 utentes inscritos com menos de 18 anos (6%), 38% dos quais foram observados pelo menos mais de uma vez por episódio diferente do foro respiratório. Constatou-se uma ligeira predominância do género masculino (55%) e uma idade média de 6 anos \pm 5,3 (mínimo 21 dias, máximo 17 anos). A patologia associada mais frequente foi o excesso de peso ou obesidade (33%). A maior

parte dos doentes (99%) tinha o programa nacional de vacinação atualizado e 76% a vacina antipneumocócica (Tabela 2).

Prescreveu-se antibiótico mais frequentemente nas pneumonias, seguido da prescrição para otites médias agudas e amigdalites agudas (Tabela 3). A escolha mais preponderante recaiu na amoxicilina, seguido da amoxicilina e ácido clavulânico e de macrólido (Tabela 4, Fig. 1). A proporção de episódios tratados em crianças menores do que dois anos foi inferior em todos os diagnósticos, excepto para o diagnóstico de otite média aguda, em que 95% dos episódios receberam antibiótico. A proporção de amigdalites agudas tratadas com antibiótico foi maior nas crianças mais velhas, atingindo 88% nos adolescentes com mais de 10 anos de idade (Fig. 2).

Amigdalite aguda

Realizou-se pesquisa do *Streptococcus* do grupo A na orofaringe em 21% das amigdalites agudas, mais frequentemente requisitado pelo grupo P do que pelo grupo de

Tabela 4 – Caracterização da escolha de antibioterapia prescrita (n = 231)

Prescrição antibiótica	Grupo de MGF n (%)	Grupo de Pediatria n (%)	p [#]	Total n (%)
Amoxicilina	102 (57%)	35 (68%)	0,059	137 (59%)
Amoxicilina e Ácido Clavulânico	39 (22%)	7 (13%)	0,154	46 (20%)
Macrólido	25 (14%)	9 (17%)	0,554	34 (15%)
Cefalosporina 2^a/3^a geração	13 (7%)	1 (2%)	0,226	14 (6%)

#: teste qui-quadrado de independência; MGF: medicina geral e familiar

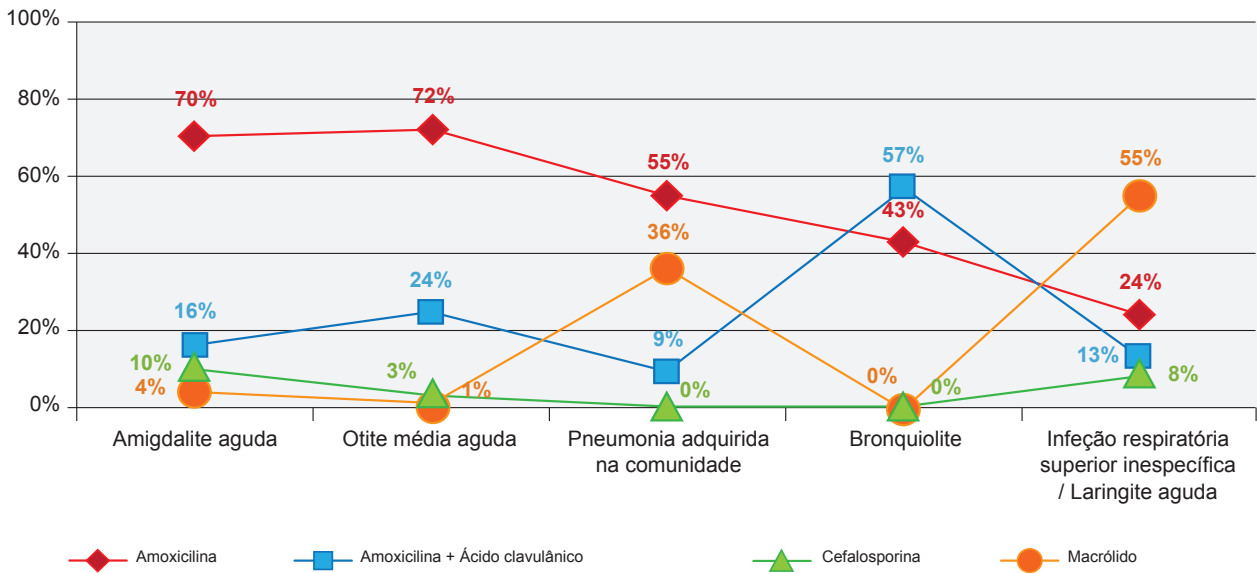


Figura 1 – Padrão de prescrição antibiótica nos episódios tratados

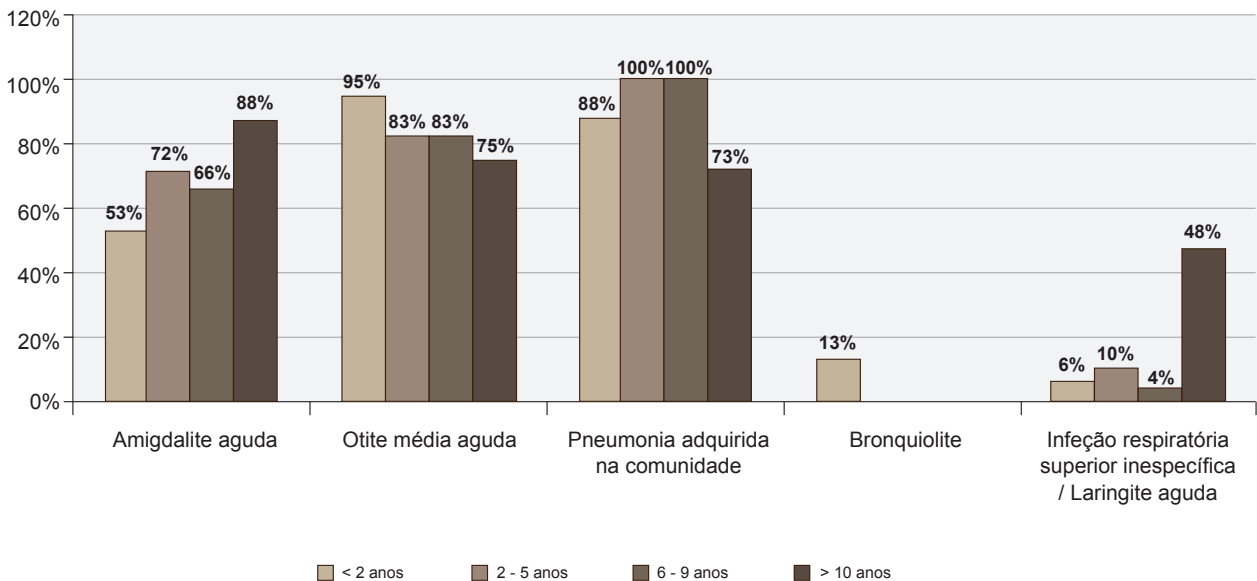


Figura 2 – Proporção de episódios que recebem prescrição antibiótica, por tipo de diagnóstico e grupo de idade

MGF ($p < 0,001$) (Tabela 3).

A prescrição antibiótica foi realizada em 79 casos de amigdalite aguda (68%). A escolha antibiótica foi a amoxicilina ($n = 55$; 70%), amoxicilina e ácido clavulânico ($n = 13$; 16%), cefalosporina de segunda geração ($n = 8$; 10%) e macrólido ($n = 3$; 4%). O grupo de MGF prescreveu mais frequentemente antibiótico ($p = 0,001$) (Tabela 3) e ambos os grupos prescreveram antibioterapia mais frequentemente nos doentes com idade igual ou superior a dois anos ($p = 0,034$) (Tabela 5). Os profissionais de saúde cumpriram a NOC frequentemente na escolha da amoxicilina (sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos), no entanto, os internos de Pediatria optavam mais frequente pelos dez dias aconselhados na NOC ($p = 0,002$) (Tabela 5).

Otite média aguda

O grupo de MGF prescrevia mais frequentemente antibiótico do que o interno de P na otite média aguda ($p = 0,013$) (Tabela 3), que cumpriu a NOC na atitude expectante na otite média aguda ($p = 0,046$) (Tabela 5).

A prescrição antibiótica foi realizada em 74 casos (83%). Os profissionais de saúde cumpriram a NOC na maioria dos casos quanto à escolha da antibioterapia: amoxicilina ($n = 53$; 72%), amoxicilina e ácido clavulânico ($n = 18$; 24%), cefalosporina de segunda ou terceira geração ($n = 2$; 3%) e macrólido ($n = 1$; 1%). Quando a escolha recaiu num beta-lactâmico ($n = 55$; 74%), 87% ($n = 48$) optou por prescrever durante sete a dez dias, mesmo nos casos com indicação para tratamento mais curto ($n = 12$; 25%). Dentro dos casos medicados com antibioterapia, 2% ($n = 2$) foram reavaliados novamente em 48 - 72 horas por persistência

Tabela 5 – Caracterização da escolha de antibioterapia prescrita na amigdalite aguda, otite média aguda, pneumonia adquirida na comunidade e bronquiolite aguda [1ª parte]

AMIGDALITE AGUDA				
		Idade < 2 anos n = 19 n (%)	Idade ≥ 2 anos n = 97 n (%)	p
Prescrição antibiótica	Sim	9 (47%)	70 (72%)	0,034#
	Não	10 (53%)	27 (28%)	
		Grupo de MGF n = 62 n (%)	Grupo de Pediatria n = 17 n (%)	p
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	42 (68%)	13 (76%)	0,465#
	Não	20 (32%)	4 (24%)	
Duração antibiótica	7 - 8 dias	48 (77%)	6 (35%)	0,002#
	10 dias	14 (23%)	11 (65%)	
		1º ano n = 49 n (%)	2º ano n = 67 n (%)	p
Realização de exames complementares de diagnóstico	Sim	1 (2%)	15 (22%)	0,003*
	Não	48 (98%)	52 (78%)	
Prescrição antibiótica	Sim	35 (71%)	44 (66%)	0,525#
	Não	14 (29%)	23 (34%)	
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	26 (72%)	28 (65%)	0,596#
	Não	10 (28%)	15 (35%)	
OTITE MÉDIA AGUDA				
		Idade < 2 anos n = 24 n (%)	Idade ≥ 2 anos n = 65 n (%)	p
Prescrição antibiótica	Sim	23 (96)	51 (78)	0,081
	Não	1 (4)	14 (22)	
		Grupo de MGF n = 66 n (%)	Grupo de Pediatria n = 23 n (%)	p
Atitude expectante	Sim	6 (9%)	9 (39%)	0,046#
	Não	60 (91%)	14 (61%)	
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	38 (63%)	10 (71%)	0,177#
	Não	22 (37%)	4 (29%)	
		1º ano n = 41 n (%)	2º ano n = 48 n (%)	p
Realização de exames complementares de diagnóstico	Sim	1 (2%)	0 (0%)	0,462*
	Não	40 (98%)	48 (100%)	
Prescrição antibiótica	Sim	34 (82)	41 (85)	0,617#
	Não	7 (18)	7 (15)	
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	24 (71%)	28 (70%)	0,967#
	Não	10 (29%)	12 (30%)	

das queixas, tendo o tratamento sido substituído por antibioterapia com maior espectro de ação. Realizaram esquema da vacina antipneumocócica 65 (73%) das crianças com este diagnóstico.

Pneumonia adquirida na comunidade

Nas pneumonias, 42% realizaram radiografia de tórax para confirmação diagnóstica, mais frequentemente pedida pelo especialista de MGF ($p = 0,009$) (Tabela 3). Não se encontraram diferenças significativas na prescrição antibiótica de doentes com pneumonia entre os profissionais de

Tabela 5 – Caracterização da escolha de antibioterapia prescrita na amigdalite aguda, otite média aguda, pneumonia adquirida na comunidade e bronquiolite aguda [secção final]

PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE				
		Grupo de MGF n = 25 n (%)	Grupo de Pediatria n = 13 n (%)	p
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	22 (88%)	11 (85%)	0,999*
	Não	3 (22%)	2 (15%)	
		1º ano n = 22 n (%)	2º ano n = 16 n (%)	p
Realização de exames complementares de diagnóstico	Sim	9 (41%)	7 (44%)	0,785#
	Não	13 (59%)	9 (56%)	
Prescrição antibiótica	Sim	19 (86)	14 (88)	0,773#
	Não	3 (14)	2 (12)	
Prescrição antibiótica de acordo com NOC	Sim	15 (83%)	15 (100%)	0,486*
	Não	3 (17%)	0 (0%)	
BRONQUIOLITE AGUDA				
		Grupo de MGF n = 31 n (%)	Grupo de Pediatria n = 11 n (%)	p
Realização de exames complementares de diagnóstico	Sim	3 (10)	0 (0%)	0,531#
	Não	28 (90)	11 (100%)	
Prescrição antibiótica	Sim	7 (23)	0 (0%)	0,296#
	Não	24 (77)	11 (100%)	
		1º ano n = 21 n (%)	2º ano n = 21 n (%)	p
Realização de exames complementares de diagnóstico	Sim	0 (0)	3 (14)	0,503#
	Não	21 (100)	18 (86)	
Prescrição antibiótica	Sim	0 (0)	7 (33)	0,130#
	Não	21 (100)	14 (67)	

*: teste exato de Fisher; #: teste qui-quadrado de independência; MGF: medicina geral e familiar

saúde (Tabelas 3 e 5), tendo sido prescrito amoxicilina (n = 18; 55%), macrólido (n = 12; 36%) e amoxicilina e ácido clavulânico (n = 3; 9%). Nos casos em que foi prescrito um macrólido, 75% das crianças tinha mais de seis anos. Estavam protegidas com vacina antipneumocócica 27 (71%) das crianças com este diagnóstico.

Bronquiolite aguda

Três casos (7%) de bronquiolite realizaram radiografia de tórax (Tabela 3). A prescrição antibiótica neste grupo de doentes foi realizada exclusivamente pelo grupo de médicos de MGF e, em dois casos (29%), o motivo dessa prescrição foi a otite média aguda associada. A escolha de antibioterapia recaiu na amoxicilina e ácido clavulânico (n = 4; 57%) e amoxicilina (n = 3; 43%).

Outras patologias respiratórias

As crianças com infeção respiratória superior inespecífica e laringite aguda foram medicadas mais frequentemente com terapêutica sintomática e, em respetivamente 17% e 30% dos casos, foi prescrito antibiótico. Este foi realizado

em 80% e 100% dos casos pelo grupo de MGF. A escolha dessa antibioterapia incluiu macrólido (n = 21; 55%), amoxicilina (n = 9; 24%), amoxicilina e ácido clavulânico (n = 5; 13%) e cefalosporina de segunda geração (n = 3; 8%).

Comparação entre os dois períodos estudados

A pesquisa na orofaringe do *Streptococcus* do grupo A nos casos de amigdalite aguda foi mais frequentemente realizada no segundo período estudado ($p = 0,003$), após a apresentação da NOC respetiva. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois períodos estudados quanto ao pedido de exames complementares de diagnóstico e escolha de antibiótico de acordo com a NOC em nenhuma das outras patologias (Tabela 5).

Comparação da prescrição antibiótica dependendo das características dos doentes

Não se encontraram diferenças quanto à decisão de prescrever antibioterapia comparando o grupo com e sem comorbilidades ($p = 0,462$). Por outro lado, foi prescrito antibioterapia mais frequentemente aos doentes sem vacina

Tabela 6 – Relação entre a prescrição antibiótica e comorbilidades associadas (prematuridade, excesso de peso ou obesidade, asma ou sibilância recorrente, problemas do neurodesenvolvimento ou outra) e vacina antipneumocócica

		Saudáveis n = 260 n (%)	Com comorbilidades n = 287 n (%)	p
Prescrição antibiótica	Sim	115 (44%)	116 (40%)	0,462 [#]
	Não	145 (56%)	171 (60%)	
Vacina antipneumocócica				
		Sim n = 361 n (%)	Não n = 186 n (%)	p
Prescrição antibiótica	Sim	128 (35%)	103 (55%)	< 0,001 [#]
	Não	233 (65%)	83 (45%)	

#: Teste qui-quadrado de independência

antipneumocócica ($p < 0,001$) (Tabela 6).

DISCUSSÃO

Os quadros respiratórios infecciosos representaram 35% do total de consultas por doença aguda, sendo os diagnósticos mais frequentes as infeções respiratórias superiores inespecíficas e amigdalite aguda. Embora tenham representado uma fatia importante dos motivos de consulta aguda no ambulatório, estes resultados são inferiores aos descritos na literatura, segundo a qual mais de 50 a 60% das consultas que se realizam por doença aguda na idade pediátrica se devem a patologia infecciosa respiratória.^{9,36,45}

A patologia respiratória constitui a causa mais comum de prescrição de antibióticos em idade pediátrica.^{36,46} Os autores desconhecem a existência de estudos em Portugal sobre a frequência de prescrição antibiótica em idade pediátrica, embora tenham havido múltiplas campanhas de sensibilização para a redução desta prescrição na população em geral. Os dados do nosso trabalho indicam que se mantém a necessidade destas campanhas, visto que se pode melhorar a frequência e adequação da antibioterapia.

Prescreveu-se antibiótico em 42% dos episódios respiratórios infecciosos no período estudado, proporção comparável à apresentada noutros trabalhos (34% - 48%).^{8,36,47} É amplamente divulgado que a população pediátrica atua como excelente meio de seleção de bactérias resistentes após a utilização de antibióticos dado que esta população contacta frequentemente com os pares da mesma idade, em estabelecimentos de ensino pré-escolar e escolar, favorecendo a transmissão destes agentes patogénicos selecionados.⁸

O tratamento antibiótico frequentemente observado na otite média aguda e amigdalite aguda em crianças, nos diversos estudos, sugerem uma provável sobre prescrição. No caso da amigdalite aguda, a prescrição foi de 68% (vs 37% - 93%); enquanto que na otite média aguda, foi de 83% (vs 72% - 98%).^{1,8,47} É importante referir que 53% das crianças com menos de dois anos com amigdalite aguda foram medicadas com antibioterapia, embora neste grupo de idade a etiologia bacteriana seja muito pouco comum.^{29,48} Constatou-se que, após a apresentação da NOC respetiva e da recomendação para a realização de pesquisa na

orofaringe do *Streptococcus* do grupo A, este procedimento tornou-se mais frequente. No entanto, embora a prescrição de antibioterapia tenha sido menor após a apresentação da NOC, não houve diferenças estatisticamente significativas nos dois períodos estudados. Do mesmo modo, a elevada proporção de antibioterapia prescrita, semelhante à observada noutros estudos, não parece ser justificada por se tratarem frequentemente de processos víricos autolimitados os seguintes diagnósticos²⁶: na bronquiolite aguda (17% vs 11% - 16%),^{1,47} infeção respiratória superior inespecífica (17% vs 6% - 50%)^{1,9} e laringite aguda (30% vs 3%).¹ Já nos episódios por pneumonia adquirida na comunidade, prescreveu-se antibiótico em 87% dos casos (vs 42%),¹ tendo sido considerado nos restantes casos uma etiologia vírica. Esta desproporção pode-se dever à provável maior utilização de meios de diagnóstico noutros trabalhos que são realizados em outros contextos em que há maior acesso a estes métodos (radiológico e analítico).

De facto, são antagónicas a necessidade de antibioterapia e o pedido de exames complementares de diagnóstico, porque para minimizar e racionalizar o correto uso da antibioterapia torna-se necessário aumentar o número de pedidos de exames. Isto à custa de iatrogenia com custo-benefício incerto, gerando ansiedade nos cuidadores, pois na maioria dos casos o acesso a esses meios complementares de diagnóstico é moroso.

Constatámos que a cobertura vacinal influenciou a decisão de prescrever a antibioterapia. Por outro lado, as comorbilidades ou patologias prévias não estavam associadas a maior instituição antibiótica nos episódios por patologia respiratória infecciosa.

A adequação dos tratamentos prescritos às recomendações é em geral baixa. Nos casos de otite média aguda em que foi instituída antibioterapia, 72% dos casos (vs 41%)⁸ receberam amoxicilina, antibiótico de eleição, excepto nos lactentes com menos de seis meses ou com sintomas graves.²⁸ Os episódios por amigdalite aguda em que foi instituída antibioterapia foram tratados com amoxicilina (fármaco de primeira linha juntamente com a penicilina intramuscular) em 70% dos casos (vs 67%),⁸ mantendo-se claramente abaixo do idealmente adequado. É de realçar que 16% receberam amoxicilina com ácido clavulânico, não estando

indicado nesta patologia, e 10% dos casos uma cefalosporina de segunda geração, não havendo antecedentes de alergia que o justificassem.²⁹ Nos casos de pneumonia adquirida na comunidade, foi mais frequente a prescrição da amoxicilina (55% vs 70%)¹ e macrólido (36% vs 33%).¹ O macrólido foi mais frequentemente utilizado nos doentes em idade escolar, pois corresponde à faixa etária com maior incidência de pneumonias atípicas.⁴⁹

Na globalidade, a amoxicilina foi o fármaco mais amplamente prescrito. Os macrólidos constituíram, por outro lado, uma franja importante de prescrição (15%). Como em outros trabalhos (em que a prescrição se situa nos 20%),³⁶ os médicos continuam a prescrever frequentemente este antibiótico. Foi sugerido que na maioria destas consultas em que este fármaco é prescrito, a antibioterapia não é necessária ou uma alternativa de pequeno espectro poderia ser apropriada.³⁶

Na bibliografia consultada descrevem-se as diferentes causas que motivam um abuso da prescrição antibiótica por parte da equipa médica. Considera-se que esta prescrição na idade pediátrica esteja relacionada com a satisfação dos pais, com o receio de futuras complicações, com as capacidades comunicativas do médico assistente ou da forma como este entende as expectativas dos pais.^{42,43} Perante a realidade descrita, é necessário implementar ações que limitem a prescrição desnecessária e melhorem a adequação destes fármacos. Alguns exemplos seriam a atitude expectante e diferida nas infeções respiratórias ou a utilização de teste rápido de diagnóstico de amigdalite bacteriana quando justificável.^{28-31,44} É necessário promover a formação contínua e consciencialização dos profissionais na sua responsabilidade como prescritores, bem como englobar os pais neste processo, desmistificando mitos das patologias respiratórias e prescrição antibiótica.

Na nossa população, 12% das crianças e adolescentes tinham recebido pelo menos um ciclo de antibioterapia na unidade de saúde em questão por outro episódio infeccioso no ano transacto. Este valor foi bastante melhor do que o reportado noutros trabalhos (50% - 63%).^{47,50}

A principal limitação deste trabalho é a ausência de diagnósticos microbiológicos que confirmem a etiologia de cada episódio, dificultando o processo de definição da adequação da prescrição. Não obstante, não nos parece provável que justifique o grau de prescrição observada. Para completar o estudo da utilização dos antibióticos será necessário o seguimento do cumprimento da prescrição e da evolução clínica em todos os casos. Este trabalho estudou a associação entre variáveis com base numa análise

bivariada, não garantindo que a significância destes testes possa ser mantida numa análise multivariada.⁵¹

Apesar das possíveis limitações, pode-se destacar a minúcia da informação descrita, onde se engloba o valor do conhecimento em simultâneo do diagnóstico médico e da prescrição realizada.

CONCLUSÃO

Em geral, este trabalho oferece um bom perfil do número de consultas por causa infecciosa num serviço do ambulatório. O diagnóstico de infeção respiratória superior inespecífica constituiu o principal motivo de doença aguda. Embora a prática clínica em regime ambulatório seja diferente da hospitalar, em que o acesso a meios de diagnóstico com resposta em tempo útil possa influenciar a decisão terapêutica, a prescrição de antibióticos nas infeções respiratórias agudas pediátricas foi elevada e numa proporção significativa a escolha da antibioterapia poderia ser ajustada. Para reduzir o problema das resistências bacterianas no nosso meio, é necessário desenhar e implementar programas de melhoria da qualidade da prescrição a nível dos cuidados de saúde e instituir medidas educacionais à população em geral.

OBSERVAÇÕES

Trabalho apresentado como comunicação oral no 2º Congresso Internacional da Criança e Adolescente, que decorreu de 25 a 27 de janeiro de 2018, em Lisboa.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses na realização do presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Molina CG, Rodríguez-Belvis MV, Bonet AC, Combelles OV, García-Algar O. Antibióticos en las infecciones respiratorias en urgencias pediátricas hospitalarias. Arch Bronconeumol. 2014;50:375-8.
- Baquero F, González J, Martínez D, Olmo V, Orero A, Prieto J. Importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas en la elección de antibióticos en pediatría. Rev Esp Quimioter. 2009;22:38-47.
- Goossens H, Ferech M, Vander R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365:579-87.
- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44:157-9.
- Oliva B, Bryant V, Gil M, Timoner J, Álvarez A, Abajo FJ. Prevalencia de uso de antibióticos en la población pediátrica atendida en atención primaria. Estudio en la base de datos BIFAP. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009; 11:17.

6. Hernández-Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:23-7.
7. Torre M, Pociello N, Rojo P, Saavedra J. Tratamiento antimicrobiano empírico de las infecciones en la infancia. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: https://seup.org/pdf_public/pub/tto_antimicrobiano.pdf.
8. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabanaque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. *An Pediatr*. 2015;82:412-6.
9. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1114-9.
10. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
11. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010;125:664-72.
12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
13. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Howard A, Palmer S. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with E coli UTIs. *Br J Gen Pract*. 2006;56:686-92.
14. Gaur AH, Hare ME, Shorr RI. Provider and practice characteristics associated with antibiotic use in children with presumed viral respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2005;115:635-41.
15. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001;33:757-62.
16. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302:758-66.
17. Hare ME, Gaur AH, Somes GW, Arnold SR, Shorr RI. Does it really take longer not to prescribe antibiotics for viral respiratory tract infections in children? *Ambul Pediatr*. 2006;6:152-6.
18. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1114-9.
19. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279: 875-7.
20. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1099-106.
21. Evidence-based medicine working group. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268:2420-5.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. CG69 - Issued: July 2008. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/evidence/full-guideline-196853293>.
23. Vallano A, Danes I, Ochoa C. Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bronquiales en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Pediatr*. 2004;61:143-9.
24. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*. 2002;287:3096-102.
25. Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:531-7.
26. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Protocolos da Sociedade Portuguesa de Pediatria. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=8>.
27. Direção Geral de Saúde. Documentos do Dia Europeu dos Antibióticos - Apresentações da sessão científica realizada a 18 de Novembro de 2009. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/seguranca-do-doente/documentos/dia-europeu-dos-antibioticos-apresentacoes-da-sessao-cientifica-realizada-a-18-de-novembro-de-2009.aspx>.
28. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da otite média aguda em idade pediátrica. Norma de Orientação Clínica da DGS. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072012-de-16122012.aspx>.
29. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da amigdalite aguda em idade pediátrica. Norma de Orientação Clínica da DGS. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/?cr=23436>.
30. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da pneumonia adquirida na comunidade em idade pediátrica. Norma de Orientação Clínica da DGS. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192012-de-26122012.aspx>.
31. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da bronquiolite aguda na idade pediátrica. Norma de Orientação Clínica da DGS. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162012-de-19122012.aspx>.
32. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿que hacer? *Med Clin*. 1995;106:267-79.
33. Palop V, Melchor A. Reflexiones sobre la utilización de antibioticos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32:42-7.
34. Direção Geral de Saúde. Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos - Relatório 2017. [consultado 2018 jun 09]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos-relatorio-2017.aspx>.
35. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ*. 1997;315:1211-4.
36. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128:1053-61.
37. Brooks L, Shaw A, Sharp D, Hay AD. Towards a better understanding of patients' perspectives of antibiotic resistance and MRSA: a qualitative study. *Fam Pract*. 2008;25:341-8.
38. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ*. 1998;317:637-42.
39. Kumar S, Little P, Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ*. 2003;326:138.
40. De Jong J, Bos JH, Vries TW, Berg LT. Antibiotic use in children and the use of medicines by parents. *Arch Dis Child*. 2012;97:578-81.
41. Mangione-Smith R, Elliott MN, Stivers T, McDonald L, Heritage J, McGlynn EA. Racial/ethnic variation in parent expectations for antibiotics: implications for public health campaigns. *Pediatrics*. 2004;113:e385-94.
42. Andre M, Hedin K, Hakansson A, Molstad S, Rodhe N, Petersson C. More physician consultations and antibiotic prescriptions in families with high concern about infectious illness—adequate response to infection-prone child or self-fulfilling prophecy? *Fam Pract*. 2007;24:302-7.
43. Vazquez-Lago JM, Lopez-Vazquez P, Lopez-Duran A, Taracido-Trunk M, Figueiras A. Attitudes of primary care physicians to the prescribing of antibiotics and antimicrobial resistance: a qualitative study from Spain. *Fam Pract*. 2012;29:352-60.
44. Hernandez-Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:23-7.
45. Gonzalez J, Ochoa C, Alvarez G. Manejo racional de la antibioterapia en infecciones otorrinolaringológicas en la infancia: revisión crítica de las mejores pruebas científicas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57:66-81.
46. Raz R, Hassin D, Kitzes-Cohen R, Rottensterich E. Antibiotic prescribing for adults and children in Israeli emergency rooms. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:100-5.
47. Rey CC, Ballesteros RA, Méndez MY, Domínguez AO. Patrones de prescripción de antibióticos en atención primaria. ¿Usamos racionalmente los antibióticos en pediatría? *An Esp Pediatr*. 2000;52:157-63.
48. Piñero R, Hijano F, Álvez F, Fernández A, Silva JC, Pérez C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr*. 2011;75:342. e1-13.
49. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346:429-37.
50. Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sci DM, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:333-7.
51. Agresti A. Categorical data analysis. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.