

## Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes – 2009\*

Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – 2009

Ricardo de Amorim Corrêa, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren, Jorge Luiz Pereira-Silva, Rodney Luiz Frare e Silva, Alexandre Pinto Cardoso, Antônio Carlos Moreira Lemos, Flávia Rossi, Gustavo Michel, Liany Ribeiro, Manuela Araújo de Nóbrega Cavalcanti, Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo, Marcelo Alcântara Holanda, Maria Inês Bueno de André Valery, Miguel Abidon Aidê, Moema Nudilemon Chatkin, Octávio Messeder, Paulo José Zimmermann Teixeira, Ricardo Luiz de Melo Martins e Rosali Teixeira da Rocha, em nome da Comissão de Infecções Respiratórias e Micose – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

### Resumo

A pneumonia adquirida na comunidade mantém-se como a doença infecciosa aguda de maior impacto médico-social quanto à morbidade e a custos relacionados ao tratamento. Os grupos etários mais suscetíveis de complicações graves situam-se entre os extremos de idade, fato que tem justificado a adoção de medidas de prevenção dirigidas a esses estratos populacionais. Apesar do avanço no conhecimento no campo da etiologia e da fisiopatologia, assim como no aperfeiçoamento dos métodos propedêuticos e terapêuticos, inúmeros pontos merecem ainda investigação adicional. Isto se deve à diversidade clínica, social, demográfica e estrutural, que são tópicos que não podem ser previstos em sua totalidade. Dessa forma, a publicação de diretrizes visa agrupar de maneira sistematizada o conhecimento atualizado e propor sua aplicação racional na prática médica. Não se trata, portanto, de uma regra rígida a ser seguida, mas, antes, de uma ferramenta para ser utilizada de forma crítica, tendo em vista a variabilidade da resposta biológica e do ser humano, no seu contexto individual e social. Esta diretriz constitui o resultado de uma discussão ampla entre os membros do Conselho Científico e da Comissão de Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. O grupo de trabalho propôs-se a apresentar tópicos considerados relevantes, visando a uma atualização da diretriz anterior. Evitou-se, tanto quanto possível, uma repetição dos conceitos considerados consensuais. O objetivo principal do documento é a apresentação organizada dos avanços proporcionados pela literatura recente e, desta forma, contribuir para a melhora da assistência ao paciente adulto imunocompetente portador de pneumonia adquirida na comunidade.

**Descritores:** Pneumonia; Diagnóstico; Epidemiologia; Guia de prática clínica; Prevenção primária.

### Abstract

Community-acquired pneumonia continues to be the acute infectious disease that has the greatest medical and social impact regarding morbidity and treatment costs. Children and the elderly are more susceptible to severe complications, thereby justifying the fact that the prevention measures adopted have focused on these age brackets. Despite the advances in the knowledge of etiology and physiopathology, as well as the improvement in preliminary clinical and therapeutic methods, various questions merit further investigation. This is due to the clinical, social, demographical and structural diversity, which cannot be fully predicted. Consequently, guidelines are published in order to compile the most recent knowledge in a systematic way and to promote the rational use of that knowledge in medical practice. Therefore, guidelines are not a rigid set of rules that must be followed, but first and foremost a tool to be used in a critical way, bearing in mind the variability of biological and human responses within their individual and social contexts. This document represents the conclusion of a detailed discussion among the members of the Scientific Board and Respiratory Infection Committee of the Brazilian Thoracic Association. The objective of the work group was to present relevant topics in order to update the previous guidelines. We attempted to avoid the repetition of consensual concepts. The principal objective of creating this document was to present a compilation of the recent advances published in the literature and, consequently, to contribute to improving the quality of the medical care provided to immunocompetent adult patients with community-acquired pneumonia.

**Keywords:** Pneumonia; Diagnosis; Epidemiology; Practice guideline; Primary prevention.

\* Trabalho realizado na Comissão de Infecções Respiratórias e Micose – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Endereço para correspondência: Comissão de Infecções Respiratórias e Micose – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, SEPS 714/914 - Bloco E - Sala 220/223, Asa Sul, CEP 70390-145, Brasília, DF, Brasil.

Tel 55 61 3245-1030. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 18/4/2009. Aprovado, após revisão, em 23/4/2009.

## Metodologia da diretriz

Esta é uma revisão e uma atualização da diretriz anterior da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, publicada em 2004, e apresenta alguns tópicos não discutidos previamente ou de publicação mais recente, restringindo-se à doença que ocorre em pacientes imunocompetentes.

Ao final de cada seção desta atualização, constam as recomendações principais e seus respectivos graus de evidência, de acordo com as recomendações atuais da Associação Médica Brasileira.

Os participantes desta edição de 2008 foram divididos em quatro grupos de trabalho, tendo cada grupo um editor responsável pela divisão dos temas entre os membros do grupo:

- Grupo I: Definição, incidência, mortalidade, etiologia, critérios diagnósticos e diagnóstico radiológico
- Grupo II: Estudos diagnósticos e complementares, investigação etiológica, gravidade e local de tratamento
- Grupo III: Tratamento, falência terapêutica e prevenção
- Grupo IV: Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave: tratamento adjuvante

### Níveis de evidência

Esta diretriz foi confeccionada tendo como base a literatura atualizada, classificada segundo a recomendação da Associação Médica Brasileira (Quadro 1). O trabalho final de cada grupo foi extensamente discutido entre os editores e os participantes dos grupos de trabalho.

### Definição e manifestações clínicas

Pneumonias são doenças inflamatórias agudas de causa infecciosa que acometem os espaços aéreos e são causadas por vírus, bactérias ou fungos. A PAC se refere à doença adquirida fora do ambiente hospitalar ou de unidades especiais de atenção à saúde ou, ainda, que se manifesta em até 48 h da admissão à unidade assistencial.<sup>(1)</sup> Pacientes portadores de pneumonia que estiveram hospitalizados em unidades de pronto atendimento por 2 ou mais dias nos 90 dias precedentes; aqueles provenientes de asilos ou de casas de saúde; aqueles que receberam antibióticos por via endovenosa,

quimioterapia, ou tratamento de escaras nos 30 dias anteriores à doença; ou aqueles que estejam em tratamento em clínicas de diálise constituem atualmente um grupo especial que está incluído mais apropriadamente na classificação da pneumonia adquirida em hospital.<sup>(2,3)</sup>

O diagnóstico baseia-se na presença de sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior (tosse e um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, falta de ar e dor torácica), achados focais no exame físico do tórax e manifestações sistêmicas (confusão, cefaleia, sudorese, calafrios, mialgias e temperatura superior a 37,8°C), os quais são corroborados pela presença de uma opacidade pulmonar nova detectada por radiografia do tórax. Outras condições clínicas podem se manifestar clinicamente de forma semelhante, o que pode causar dificuldades ao médico da atenção primária e da urgência quanto ao diagnóstico apropriado da PAC. Os achados semiológicos têm apenas acurácia moderada, não permitindo de forma segura confirmar ou excluir o diagnóstico de PAC. Contribuem, ainda, para isso, a heterogeneidade da pesquisa realizada no exame físico por médicos da atenção primária e dos serviços de emergência, bem como a falta de experiência do profissional envolvido em comparação com médicos especialistas ou com maior experiência na detecção das alterações radiológicas.<sup>(4,5)</sup>

### Incidência e mortalidade

A maioria dos estudos de PAC no Brasil é dirigida à etiologia e ao tratamento, sendo as estatísticas oficiais uma importante fonte de informações sobre a sua ocorrência.

No ano de 2007, ocorreram 733.209 internações por pneumonia no Brasil, conforme o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, correspondendo à primeira causa de internação por doença, isto é, retirando-se as causas obstétricas (partos). Essas internações tiveram maior predominância do sexo masculino e maior ocorrência nos meses de março a julho.<sup>(6)</sup>

A taxa de internações por pneumonia vem diminuindo desde a última década,<sup>(7)</sup> enquanto a taxa de mortalidade hospitalar mostra uma tendência ascendente, o que aponta para diversas hipóteses, tais como a internação de casos mais graves de pneumonia e o envelhecimento da população. As maiores taxas de internação por

pneumonia ocorrem nos menores de 5 anos e nos maiores de 80 anos, sendo que apresentam tendências temporais inversas: descendente nos primeiros, e ascendente nos segundos.

As doenças do aparelho respiratório constituem a quinta causa de óbitos no Brasil, e, dentre essas, a pneumonia é a segunda mais frequente, com 35.903 mortes em 2005, sendo 8,4% delas em menores de 5 anos e 61% nos maiores de 70 anos. O coeficiente de mortalidade específica por pneumonia, que tinha uma tendência ascendente no período entre 2001-2004, diminuiu para níveis abaixo de 20/100.000 habitantes no ano de 2005, último dado disponível do Ministério da Saúde quanto a estatísticas de mortalidade.

O coeficiente de mortalidade por pneumonia difere conforme a faixa etária. Nos últimos 5 anos, a taxa de mortalidade por pneumonia tem aumentado de forma importante nas faixas etárias acima de 70 anos, alcançando níveis acima de 500/100.000 habitantes nos maiores de 80 anos. Os menores coeficientes estão nas faixas etárias entre 5 e 49 anos (menos de 10/100.000 habitantes), sendo que, entre os menores de 5 anos, o coeficiente mantém-se

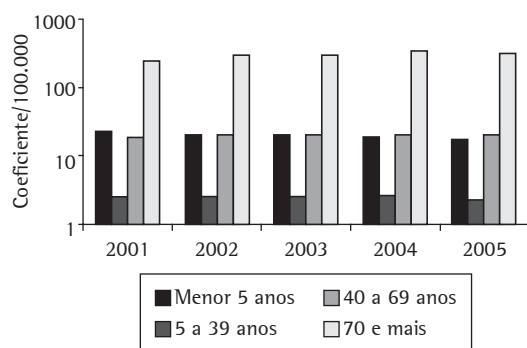
em torno de 17/100.000 habitantes com leve tendência à queda (Figura 1). Esses dados são semelhantes aos de outros países da América Latina, como o Chile.<sup>(8)</sup>

### **Pontos relevantes**

- As internações por pneumonia tiveram, no ano de 2007, maior predominância do sexo masculino e maior ocorrência nos meses de março a julho (Evidência B).
- A taxa de internações por pneumonia vem diminuindo desde a última década (Evidência B).
- A taxa de mortalidade hospitalar mostra uma tendência ascendente, o que aponta para diversas hipóteses, tais como a internação de casos mais graves de pneumonia e o envelhecimento da população (Evidência D).
- O coeficiente de mortalidade por pneumonia varia conforme a faixa etária e aumentou na última década nas faixas etárias acima de 70 anos, sendo semelhante ao de outros países da América Latina (Evidência B).

**Quadro 1** – Níveis de evidência das recomendações segundo a Associação Médica Brasileira.

Nível de evidência	Recurso de evidência	Definição
A	Ensaio randômico e controlado Rica base de dados	A evidência é baseada em ensaios randômicos e controlados bem delineados, que fornecem um modelo consistente de descobertas sobre a população para a qual a recomendação é feita. A categoria "A" requer números substanciais de estudos, envolvendo um número adequado de participantes.
B	Ensaio randômico e controlado Limitada base de dados	A evidência é baseada em estudos de intervenção, que incluem somente um número limitado de pacientes, análises post hoc ou de subgrupos de ensaios randômicos e controlados, ou meta-análises de ensaios randômicos e controlados. Em geral, a categoria "B" é pertinente quando existem poucos ensaios randômicos, quando eles são pequenos em extensão, quando são realizados em uma população que difere da população alvo recomendada ou quando os resultados são, de alguma forma, inconsistentes.
C	Ensaio não-randômico Estudos observacionais	A evidência é baseada em ensaios não-controlados e não-randômicos ou em estudos de observação.
D	Consenso entre os participantes do painel	Esta categoria é utilizada somente em casos nos quais o fornecimento de algum tipo de ajuda foi considerado valioso, mas a literatura sobre o assunto foi considerada insuficiente para justificar a colocação em uma das outras categorias. O painel consensual é baseado em experiência ou conhecimento clínico que não se enquadram nos critérios acima listados.



**Figura 1** - Mortalidade específica por pneumonia adquirida na comunidade por faixa etária, 2001-2005.

## Estudos diagnósticos e complementares

### Diagnóstico radiológico

Esta diretriz reitera a recomendação anterior da realização da radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior e em perfil, pois além de ser essencial para o diagnóstico, auxilia na avaliação da gravidade, identifica o comprometimento multilobar e pode sugerir etiologias alternativas, tais como abscesso e TB. A radiografia de tórax pode indicar condições associadas, tais como obstrução brônquica ou derrame pleural, e é também útil na monitorização da resposta ao tratamento. Entretanto, a classificação em padrões radiológicos (lobar, broncopneumônico e intersticial) é de utilidade limitada quanto à predição do agente causal, não sendo possível através dela a distinção de grupos de agentes (bacterianos e não-bacterianos).<sup>(9-15)</sup> Agentes específicos podem causar manifestações variadas, e essas podem se modificar ou se intensificar no curso da doença, sendo frequentemente influenciadas também pela condição imunológica.<sup>(13)</sup>

A radiografia de tórax constitui o método de imagem de escolha na abordagem inicial da PAC, pela sua ótima relação custo-efetividade, baixas doses de radiação e ampla disponibilidade.

Metade dos casos diagnosticados como PAC em nosso meio inexistem.<sup>(16)</sup> A maior dificuldade diagnóstica reside na interpretação da radiografia por não-especialistas.

A presença de cavidade sugere etiologia por anaeróbios, *Staphylococcus aureus* e eventualmente bacilos gram-negativos. A TB deve ser sempre pesquisada nesses casos. O abaulamento de cissura é um achado inespecífico que reflete intensa reação inflamatória.<sup>(10)</sup>

A TC de tórax é útil quando há dúvidas sobre a presença ou não de infiltrado radiológico, na presença de um quadro clínico exuberante associado à radiografia normal, na detecção de complicações, tais como derrame pleural loculado e abscesso ainda não aberto nas vias aéreas, assim como para diferenciar infiltrado pneumônico de massas pulmonares.<sup>(17,18)</sup>

No caso de derrame pleural com altura superior a 5 cm, estimada a partir do recesso posterior em radiografia de tórax obtida na projeção lateral em ortostatismo, ou no caso de derrame loculado, deve-se considerar a realização de toracocentese para excluir o diagnóstico de empiema ou de derrame parapneumônico complicado. Essa conduta está fortemente indicada no caso de derrames que ocupem mais de 20% do hemitórax.<sup>(19)</sup> A ultrassonografia é útil nos casos de derrames pleurais pequenos ou quando suspeitos de loculação, permitindo a sua localização precisa para a coleta do líquido pleural.<sup>(9,20)</sup>

A progressão radiológica após a admissão pode ocorrer com qualquer etiologia e não deve ser um indicativo de mudança no regime terapêutico, desde que esteja havendo melhora no quadro clínico.<sup>(10)</sup> A resolução radiológica ocorre de maneira relativamente lenta, depois da recuperação clínica. A resolução completa das alterações radiológicas ocorre em duas semanas após a apresentação inicial na metade dos casos e, em seis semanas, em dois terços dos casos.<sup>(11)</sup> Idade avançada, DPOC, imunossupressão, alcoolismo, diabetes e pneumonia multilobar associam-se independentemente com resolução mais lenta. Pneumonias causadas por *Mycoplasma* sp. resolvem-se mais rapidamente. Pneumonias por *Legionella* sp. têm resolução particularmente lenta. Lesões residuais são encontradas em 25% dos casos de *Legionella* sp. e pneumonia pneumocócica bacterêmica.<sup>(10)</sup> A radiografia de tórax deve ser repetida após seis semanas do início dos sintomas em fumantes com mais de 50 anos (risco de carcinoma brônquico) e na persistência dos sintomas ou achados anormais no exame físico.<sup>(11,21)</sup>

## Recomendações

- A radiografia de tórax deve ser realizada, em incidência pósterio-anterior e em perfil, na abordagem inicial de pacientes com suspeita de PAC (Evidência C).
- Pacientes com PAC de baixo risco, tratados ambulatorialmente, devem realizar apenas a radiografia de tórax como exame subsidiário (Evidência A).
- O padrão radiológico não pode ser usado para prever o agente causal, ou mesmo separar grupos de agentes (Evidência C).
- A TC deve ser realizada quando houver dúvidas sobre a presença de infiltrado pneumônico, para a detecção de complicações e na suspeita de neoplasia (Evidência C).
- Derrames pleurais significativos (com 5 cm ou mais, identificado na projeção lateral em ortostatismo a partir do sulco posterior) devem ser puncionados. A ultrassonografia é útil nos derrames pequenos e suspeitos de loculação (Evidência C).
- A radiografia de tórax deve ser repetida após seis semanas do início dos sintomas em fumantes com mais de 50 anos e na persistência dos sintomas ou achados anormais no exame físico (Evidência C).
- A persistência de achados radiológicos após seis semanas requer investigação adicional (Evidência D).

## Saturação periférica de oxigênio e gasometria arterial

A SpO<sub>2</sub> deve ser observada na rotina, antes do uso eventual de oxigenoterapia. A gasometria arterial deve ser realizada na presença de SpO<sub>2</sub> ≤ 90% em ar ambiente, ou em casos de pneumonia considerada grave. A presença de

hipoxemia indica o uso de oxigênio suplementar e admissão hospitalar.<sup>(22-24)</sup>

## Recomendações

- A SpO<sub>2</sub> deve ser observada na rotina, antes do uso eventual de oxigênio (Evidência A).
- A gasometria arterial deve ser realizada na presença de SpO<sub>2</sub> ≤ 90% em ar ambiente e em casos de pneumonia considerada grave (Evidência A).
- A presença de hipoxemia indica o uso de oxigênio suplementar e admissão hospitalar (Evidência A).

## Exames complementares

O resultado de dosagem de ureia acima de 65mg/dL (correspondente a um valor igual ou superior a 11 mmol/L) constitui um forte indicador de gravidade.<sup>(25-27)</sup> O hemograma tem baixa sensibilidade e especificidade, sendo útil como critério de gravidade e de resposta terapêutica. Leucopenia (< 4.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>) denota mau prognóstico.<sup>(28,29)</sup> Dosagens de glicemia, de eletrólitos e de transaminases não têm valor diagnóstico, mas podem influenciar na decisão da hospitalização, devido à identificação de doenças associadas.<sup>(30,31)</sup>

## Proteína C reativa

A proteína C reativa é um marcador de atividade inflamatória e pode ter valor prognóstico no acompanhamento do tratamento. A manutenção de níveis elevados após 3-4 dias de tratamento e uma redução inferior a 50% do valor inicial sugere pior prognóstico ou surgimento de complicações. O impacto do seu uso no diagnóstico necessita investigação mais ampla e definição de pontos de corte antes de sua aplicação rotineira na prática clínica. Não

**Quadro 2** – Patógenos mais comuns em pneumonia adquirida na comunidade, em ordem decrescente.

PAC ambulatorial (leve)	Internados (não em UTI)	Internados em UTI (grave)
• <i>S. pneumoniae</i>	• <i>S. pneumoniae</i>	• <i>S. pneumoniae</i>
• <i>M. pneumoniae</i>	• <i>M. pneumoniae</i>	• Bacilos gram-negativos
• <i>C. pneumoniae</i>	• <i>C. pneumoniae</i>	• <i>H. influenzae</i>
• Vírus respiratórios	• Vírus respiratórios	• <i>Legionella</i> sp.
• <i>H. influenzae</i>	• <i>H. influenzae</i>	• <i>S. aureus</i>
	• <i>Legionella</i> sp.	

PAC: pneumonia adquirida na comunidade; e UTI: unidade de terapia intensiva.

há dados consistentes para utilizá-la como um guia na decisão da utilização ou não de antibióticos.<sup>(32-35)</sup>

### Procalcitonina

A procalcitonina constitui um marcador de atividade inflamatória que pode ser detectada por método imunoluminométrico monoclonal, considerado menos sensível; por analisador Kryptor (B•R•A•H•M•S Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Alemanha) policlonal, mais sensível, mas pouco disponível na prática; e, mais recentemente, pela metodologia ELISA, que utiliza o sistema VIDAS (bioMérieux, Marcy l'Étoile, França) de detecção, sensibilidade próxima à do Kryptor e disponibilização mais rápida, mas ainda pouco disponível devido ao custo do *kit* de exames. Estudos em pacientes com diferentes classificações de risco demonstraram que, em pacientes com baixo risco de morte, ou seja, *pneumonia severity index* (PSI, índice de gravidade de pneumonia) I ou II, os níveis tendem a ser mais elevados nos casos de etiologia bacteriana em oposição aos de etiologia não-bacteriana.<sup>(36-38)</sup> Em pacientes com maior gravidade, não foram encontradas diferenças relacionadas à etiologia, mas os maiores valores estavam associados com o desenvolvimento de complicações e morte.<sup>(37)</sup> A procalcitonina é um marcador melhor de gravidade do que a proteína

C reativa, IL-6 e lactato. Níveis séricos elevados também são vistos em outras doenças pulmonares, como na pneumonite química e na lesão por inalação em queimados.<sup>(34,36,39,40)</sup>

### Investigação etiológica

Os métodos de identificação etiológica têm rendimento imediato baixo e são desnecessários em pacientes ambulatoriais, tendo em vista a eficácia elevada do tratamento empírico e a baixa mortalidade associada a estes casos (< 1%). A comprovação da etiologia da PAC não resulta em menor mortalidade, quando comparada com a antibioticoterapia empírica adequada e instituída precocemente.<sup>(41)</sup> Nos casos de PAC grave com falência do tratamento empírico, a identificação etiológica e o tratamento direcionado associam-se a menor mortalidade. Não se deve retardar a instituição do tratamento em função da realização de exames para a identificação etiológica.<sup>(41,42)</sup> Os agentes mais frequentemente encontrados, de acordo com a gravidade e local do tratamento, estão descritos no Quadro 2.

### Exame do escarro

Embora o exame de escarro seja frequentemente utilizado na busca do diagnóstico

**Quadro 3** – Exames complementares indicados para a investigação etiológica da pneumonia adquirida na comunidade.

Evidência	Hemocultura	Bacterioscopia e cultura de escarro	Antígeno urinário para pneumococo e <i>Legionella</i> sp.	Lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal	Outros
Admissão em UTI PAC Grave	Sim	Sim	Sim	Sim	Aspirado se realizada intubação traqueal
Abuso do uso de álcool	Sim	Sim			
Falha de tratamento clínico	Sim	Sim	Sim	Sim*	
Doença estrutural	Não	Sim	Não	Não	
Infiltrado cavitário	Sim	Sim	Não	Não	BAAR
Derrame pleural	Sim	Sim	Sim	Não	Toracocentese

UTI: unidade de terapia intensiva; PAC: pneumonia adquirida na comunidade; e BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

\*Não realizar em caso de falha de tratamento ambulatorial.

etiológico, o benefício dessa prática no manejo inicial da PAC ainda é controverso.<sup>(43,44)</sup> Constituem obstáculos à sua realização a necessidade de coleta de forma adequada de amostra, a não-uniformização das técnicas de preparação dos espécimes, a variabilidade da habilidade de interpretação do examinador e a inexistência de um padrão ouro de diagnóstico microbiológico de PAC.<sup>(45)</sup> Consideram-se válidas para cultura amostras com menos de 10 células epiteliais e mais de 25 células polimorfonucleares por campo de pequeno aumento.

Dada a alta prevalência de TB pulmonar e de micoses em nosso meio, a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, pela técnica de Ziehl-Neelsen, e a pesquisa de fungos podem ser realizadas em casos suspeitos, de acordo com as Normas Brasileiras de Controle da Tuberculose.<sup>(46)</sup>

### Hemocultura

A hemocultura deve ser reservada para a PAC grave e no caso de pacientes internados não-respondedores à terapêutica instituída, pois normalmente apresenta baixo rendimento. Resultados falso positivos são comuns, especialmente se houve uso prévio de antibióticos, e raramente resultam em mudança de conduta. As amostras devem ser coletadas antes do início ou da modificação do tratamento e não devem retardar a administração da primeira dose de antibiótico.<sup>(28,29,47,48)</sup>

### Outras técnicas para coleta de espécimes para exames microbiológicos

Outras técnicas disponíveis para a obtenção de espécimes das vias aéreas inferiores são o aspirado traqueal, o minilavado broncoalveolar, a broncoscopia com cateter protegido ou o lavado broncoalveolar, além da punção pulmonar transtorácica.

Esses procedimentos não devem ser rotineiramente indicados na maioria dos pacientes com PAC, mas são úteis naqueles que necessitam de admissão em UTI e nos que não respondem ao tratamento empírico. A punção percutânea pulmonar está contraindicada em indivíduos sob ventilação mecânica invasiva.<sup>(49-51)</sup>

Quando a entubação traqueal e o início de ventilação mecânica estão indicados, deve-se realizar a coleta de material das vias aéreas inferiores por aspirado traqueal ou por técnicas broncoscópicas para a realização de culturas quantitativas.

A coleta de secreções através da broncoscopia acarreta menores riscos aos pacientes em comparação com a aspiração transtraqueal e a punção pulmonar.<sup>(52-57)</sup>

### Testes sorológicos

Testes sorológicos não devem ser rotineiramente solicitados. Permitem estabelecer o diagnóstico retrospectivo da infecção por alguns microrganismos que são de difícil cultura (gêneros

**Quadro 4** – Escore de pontos segundo a presença de fatores demográficos, clínicos e laboratoriais, segundo Fine et al.<sup>a</sup>

Fatores demográficos		Achados laboratoriais e radiológicos	
Idade		pH < 7,35	+30
Homens	1 ponto/ano de idade	Ureia > 65 mg/dL	+20
Mulheres	idade -10	Sódio < 130 mEq/L	+20
Procedentes de asilos	idade +10	Glicose > 250 mg/dL	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+10	F. respiratória > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PA sistólica < 90 mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35°C ou >40°C	+15
Doença renal	+10	Pulso ≥ 125 bpm	+10

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; F: frequência; e PA: pressão arterial. <sup>a</sup>Adaptado da referência 73.

*Mycoplasma*, *Coxiella*, *Chlamydophila* e *Legionella*, assim como vírus). Consideram-se positivos os testes cujo título obtido na fase de convalescência, ou seja, quatro a seis semanas após a defervescência, seja quatro vezes superior ao título obtido na fase aguda. Em função dessa característica técnica, eles não são úteis para o tratamento dos pacientes individualmente, mas para se estabelecer o perfil epidemiológico de uma determinada região ou um surto epidêmico.<sup>(1,58)</sup>

### Antígenos urinários

São exames simples, rápidos e não influenciáveis pelo uso de antibióticos. O teste para *Legionella pneumophila* torna-se positivo a partir do primeiro dia da doença e assim permanece durante semanas. A sua sensibilidade varia de 70% a 90%, com especificidade próxima de 100%. Como o exame detecta o antígeno de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 (sorogrupo mais prevalente), infecções por outros sorogrupos, embora menos frequentes, podem não ser identificadas.<sup>(59-62)</sup>

O teste para pneumococos apresenta sensibilidade que varia de 50% a 80% (maior que na pesquisa do escarro e hemocultura) e especificidade de 90%.<sup>(63,64)</sup> A utilização prévia de antibióticos não altera os resultados. Resultados falso positivos podem ocorrer na presença de colonização da orofaringe, especialmente em crianças com doenças pulmonares crônicas. O teste é eficaz, rápido, sensível e específico.<sup>(65-68)</sup>

### Reação em cadeia da polimerase

O maior potencial de utilização da PCR reside na identificação de *L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*, além de outros patógenos habitualmente não-colonizadores.

A PCR, que pode ser realizada apenas para um agente, ou na modalidade *multiplex* (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella* spp.), apresenta boa sensibilidade e especificidade, muito embora não estejam disponíveis na maioria dos laboratórios clínicos.<sup>(68-71)</sup>

Os exames utilizados e indicados em situações específicas para a detecção etiológica são mostrados no Quadro 3.

### Recomendações

- Dosagens de glicemia, eletrólitos e de transaminases não têm valor diagnóstico, mas

podem influenciar na decisão da hospitalização, devido à identificação de doenças associadas (Evidência B).

- As hemoculturas devem ser reservadas para a PAC grave e no caso de pacientes internados não-respondedores à terapêutica instituída, pois normalmente têm baixo rendimento (Evidência C).
- Testes sorológicos não são úteis para o tratamento dos pacientes individualmente, mas para se estabelecer o perfil epidemiológico de uma determinada região ou um surto epidêmico (Evidência C).
- A pesquisa do agente etiológico deve ser iniciada nos casos de PAC grave ou nos casos de pacientes internados com falha do tratamento inicial (Evidência C).
- Nos casos de PAC grave, recomenda-se a investigação microbiológica através da hemocultura, cultura de escarro, aspirado traqueal ou amostras obtidas por broncoscopia nos pacientes sob ventilação mecânica (Evidência B).
- A pesquisa de antígeno urinário de *S. pneumoniae* deve ser realizada em pacientes com PAC grave, e a pesquisa de antígeno urinário de *L. pneumophila* especificamente em todos os pacientes não-respondedores ao tratamento prévio (Evidência B).

### Classificação da gravidade e escolha do local de tratamento

Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser avaliados quanto à gravidade da doença, o que orientará a decisão do local de tratamento,

**Quadro 5** - Estratificação dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade por classes de risco, segundo o *Pneumonia Severity Index*.<sup>(73)</sup>

Classe	Pontos	Mortalidade, %	Local sugerido de tratamento
I	-	0,1	Ambulatório
II	≤ 70	0,6	Ambulatório
III	71-90	2,8	Ambulatório ou internação breve
IV	91-130	8,2	Internação
V	> 130	29,2	Internação



a intensidade da investigação etiológica e a escolha do antibiótico. Fatores sociais e econômicos devem ser levados em consideração nesta decisão.

Escores de gravidade da doença<sup>(72)</sup> ou modelos prognósticos<sup>(73)</sup> avaliam o prognóstico quanto à mortalidade em 30 dias e podem ser usados para identificar pacientes de baixo risco que são, portanto, candidatos ao tratamento ambulatorial.

### Índice de gravidade de pneumonia

Este escore abrange 20 variáveis que incluem características demográficas, doenças associadas, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e achados do exame físico. A pontuação das variáveis encontradas permite estratificar a gravidade em cinco classes, baseadas no risco de morte (Quadros 4 e 5). Entretanto, o objetivo primário do estudo original foi a identificação de pacientes de baixo risco.<sup>(30,73,74)</sup> O PSI pode subestimar a gravidade em pacientes jovens sem doenças associadas. Além disso, por ser complexo e necessitar de uma extensa avaliação laboratorial, esta diretriz não o considera ideal para o uso rotineiro na prática clínica.

### Escore de gravidade da doença da British Thoracic Society

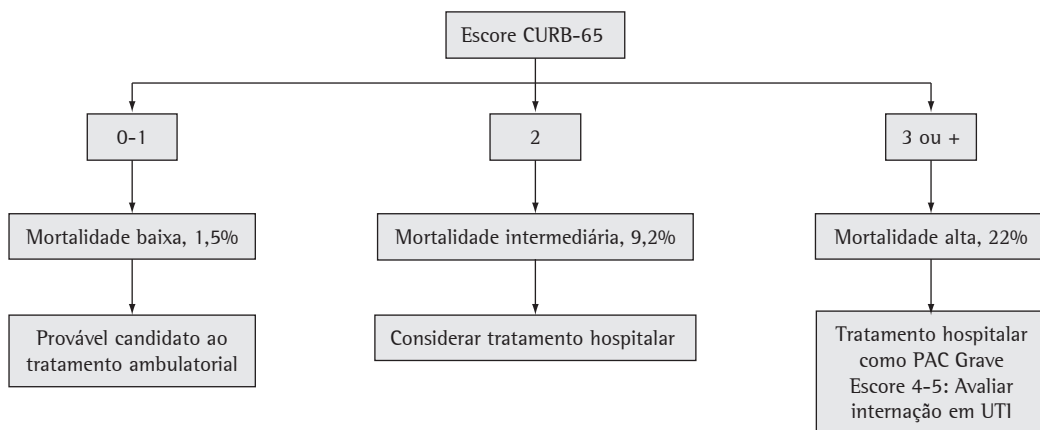
Sugerido pela *British Thoracic Society*, este escore baseia-se em variáveis representativas da doença

aguda na PAC: confusão mental (escore  $\leq 8$  no *abbreviated mental test*); ureia  $> 50$  mg/dL, frequência respiratória  $\geq 30$  ciclos/min, pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\leq 60$  mmHg; e idade  $\geq 65$  anos. O nome desse escore é um acrônimo, em inglês, de cada fator de risco medido (CURB-65), podendo ser apresentado de forma mais simplificada (CRB-65), sem a dosagem de ureia. Nesse escore, cada variável representa 1 ponto, e o escore total tem 4 ou 5 pontos, respectivamente (Figuras 2 e 3).<sup>(25,72,75-77)</sup>

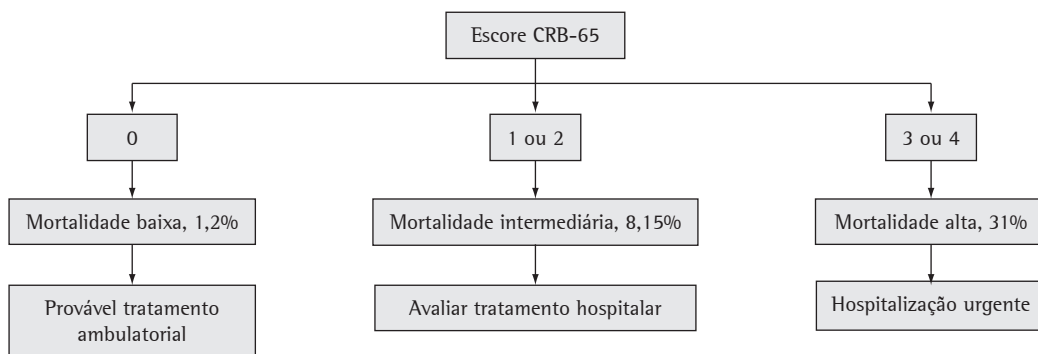
Sua maior limitação é a não-inclusão das doenças associadas que podem acrescentar maior risco, tais como alcoolismo, insuficiência cardíaca e hepática, além de neoplasias.

Esta diretriz corrobora a indicação da diretriz anterior quanto à necessidade da avaliação das doenças associadas, da extensão radiológica, do grau de oxigenação, dos fatores psicossociais e socioeconômicos e da viabilidade do uso de medicação por via oral como fatores que influenciam a decisão do local de tratamento. Por sua simplicidade, aplicabilidade imediata e facilidade de uso, esta diretriz sugere a utilização do escore CURB-65, ou a sua versão simplificada CRB-65, como critério apropriado para a estratificação da gravidade no nível de atenção primária e na emergência (Quadro 6).

Na ausência de indicações socioeconômicas, de doenças associadas descompensadas, de hipoxemia e da impossibilidade de ingestão oral de medicamentos, a presença de pelo menos dois pontos no escore CURB-65, ou de pelo menos



**Figura 2** – Escore de avaliação CURB-65. PAC: pneumonia adquirida na comunidade; UTI: unidade de terapia intensiva; CURB-65: (C: confusão mental; U: ureia  $> 50$  mg/dL; R: frequência respiratória  $\geq 30$  ciclos/min; B: Pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou diastólica  $\leq 60$  mmHg; e Idade  $\geq 65$  anos).



**Figura 3** – Escore de avaliação CRB-65.

CRB-65: (C: confusão mental; R: frequência respiratória  $\geq 30$  ciclos/min; B: Pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou diastólica  $\leq 60$  mmHg; e Idade  $\geq 65$  anos).

um no escore CRB-65, sugere admissão ao hospital. O médico assistente pode decidir pelo tratamento ambulatorial nos demais casos.

## Pneumonia adquirida na comunidade grave

Do ponto de vista prático, a PAC grave é definida como aquela em que há uma probabilidade maior de deterioração do quadro clínico ou alto risco de morte. A indicação de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) é mandatória para o manejo adequado deste grupo de pacientes. A presença de choque séptico e a necessidade de ventilação mecânica são critérios absolutos de admissão à UTI.<sup>(78)</sup>

Os critérios atualmente aceitos foram definidos por Ewig et al. e apresentam sensibilidade de 78%, especificidade de 94%, valor preditivo negativo de 95% e valor preditivo positivo de 75% na escolha de pacientes com indicação de internação em UTI.<sup>(78-80)</sup>

Esta diretriz corrobora a adoção desses critérios para a definição de PAC grave e a indicação de internação em UTI (Quadro 7). A presença de dois critérios menores ou de um critério maior indica a necessidade de tratamento em UTI.<sup>(81,82)</sup>

## Recomendações

- A decisão de internação do paciente com PAC constitui prerrogativa do médico assistente, sendo os escores de avaliação atualmente disponíveis ferramentas auxiliares na tomada dessa decisão (Evidência C).
- O uso do escore CURB-65 ou do CRB-65 é recomendado para auxiliar na decisão do local de tratamento (Evidência C).

- As condições psicossociais e econômicas devem ser consideradas quando da decisão do local de tratamento (Evidência C).
- Pacientes com PAC evoluindo com choque séptico, requerendo drogas vasopressoras, ou com falência respiratória aguda, necessitando de ventilação mecânica, ou paciente com dois dos critérios menores de gravidade deverão ser tratados em UTI (Evidência C).
- Pacientes tratados em sua residência devem ter assegurada a possibilidade de reavaliação do tratamento (Evidência C).
- Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de critérios maiores ou de critérios menores que atendam à definição de PAC grave e, quando presentes, devem ser admitidos em UTI (Evidência A).

## Tratamento

### *Tratamento empírico vs. tratamento dirigido*

Para a grande maioria dos pacientes com PAC, não é possível definir o agente etiológico no momento da decisão terapêutica. A antibioticoterapia empírica é habitualmente dirigida aos microorganismos mais prevalentes. Não raramente, mais de um patógeno pode estar presentes, incluindo os atípicos, o que exige uma cobertura empírica mais ampla, sobretudo nos casos de maior gravidade. A terapia dirigida tem o potencial de minimizar os efeitos adversos, de diminuir a indução de resistência a antimicrobianos e de reduzir custos.<sup>(42,81,83,84)</sup> A terapia dirigida pode substituir o tratamento empírico

**Quadro 6** – Etapas para a avaliação do local de tratamento de pacientes portadores de pneumonia adquirida na comunidade.

- 1 - Avaliar a presença de doenças associadas
- 2 - Avaliar CRB-65
- 3 - Avaliar o grau de oxigenação e o comprometimento radiológico
  - SpO<sub>2</sub> < 90% - indicação de internação
  - Radiografia de tórax
    - Extensão radiológica
    - Derrame pleural suspeito de empiema
- 4 - Avaliar os fatores sociais e cognitivos
  - Ausência de familiar ou cuidador no domicílio
    - necessidade de observação da resposta ao tratamento
  - Capacidade de entendimento da prescrição
- 5 - Avaliar os fatores econômicos
  - Acesso aos medicamentos
  - Retorno para avaliação
- 6 - Avaliar a aceitabilidade da medicação oral
- 7 - Julgamento clínico

CRB-65: confusão mental (escore  $\leq 8$  no *abbreviated mental test*); frequência respiratória  $\geq 30$  ciclos/min; pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica  $\leq 60$  mmHg; e idade  $\geq 65$  anos.

nos pacientes hospitalizados quando o patógeno específico é identificado nas primeiras 48-72 h do início do tratamento. Nesse contexto, a identificação do agente pode estreitar o esquema empírico inicial ou influenciar a escolha do antimicrobiano a ser usado na terapia sequencial por via oral.<sup>(81)</sup>

### Recomendações

- A seleção do esquema terapêutico inicial para pacientes com PAC considera os microorganismos de maior prevalência (Evidência C).
- O tratamento dirigido a patógeno(s) identificado(s), embora preferível, na maioria das vezes não é possível no momento da decisão terapêutica (Evidência C).
- A identificação do(s) agente(s) permite dirigir a terapia ao(s) patógeno(s) específico(s) e selecionar o antimicrobiano para a terapia sequencial, podendo reduzir os custos do tratamento, os efeitos adversos e a indução de resistência (Evidência B).

### Cobertura sistemática para patógenos atípicos

Os patógenos atípicos são frequentemente identificados em casos de PAC quando se utilizam testes diagnósticos específicos. De acordo com a metodologia empregada, esses agentes podem ocorrer de forma isolada ou como parte integrante de uma etiologia polimicrobiana.<sup>(85)</sup> Em um grande estudo baseado na análise secundária de registros internacionais de pacientes hospitalizados, encontraram-se incidências de PAC devido a germes atípicos com valores semelhantes na América do Norte, Europa, América Latina e Ásia (22%, 28%, 21% e 20%, respectivamente). Entretanto, naquele levantamento, a proporção de pacientes que recebeu antibioticoterapia com cobertura para esses agentes foi de 91%, 74%, 53% e 10% dos casos, respectivamente, os quais apresentaram menor tempo para alcançar a estabilidade clínica (3,7 vs. 3,2 dias;  $p < 0,001$ ), menor permanência hospitalar (7,1 vs. 6,1 dias;  $p < 0,01$ ), menor taxa de mortalidade geral (11,1% vs. 7%;  $p < 0,01$ ) e menor mortalidade atribuída à PAC (6,4% vs. 3,8%,  $p < 0,05$ ).<sup>(86)</sup>

Em geral, o esquema empírico para a PAC considera a cobertura sistemática para os patógenos atípicos.<sup>(87)</sup> Embora recomendada pela maioria das diretrizes, há uma controvérsia quanto ao nível de evidência científica que fundamenta esta prática. Um estudo observacional recentemente publicado e que envolveu pacientes hospitalizados ( $n = 201$ ) revelou que o uso ambulatorial prévio de um antibiótico beta-lactâmico associou-se à maior chance de um patógeno atípico estar presente (cerca de três vezes), enquanto a chance de presença de pneumococos reduziu-se a um terço.<sup>(88)</sup> A necessidade e a eficácia de cobertura sistemática para os patógenos atípicos em pacientes hospitalizados por PAC (não-graves) foram recentemente reavaliadas em três artigos (revisão sistemática ou meta-análise), tendo como desfechos a eficácia e a taxa de mortalidade.<sup>(83,89,90)</sup> Essas revisões compararam, principalmente, a monoterapia com quinolona vs. com um beta-lactâmico. Na mais recente delas, que incluiu 5.244 pacientes de 25 estudos randomizados, não houve diferença na mortalidade daqueles tratados com antibióticos que abrangiam os atípicos (quinolonas) em relação aos que usaram beta-lactâmico (risco

**Quadro 7** - Critérios de definição de pneumonia adquirida na comunidade grave.

- Critérios maiores: a presença de um critério indica a necessidade de UTI
  - Choque séptico necessitando de vasopressores
  - Insuficiência respiratória aguda com indicação de ventilação mecânica
- Critérios menores: a presença de dois critérios indica a necessidade de UTI
  - Hipotensão arterial
  - Relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor do que 250
  - Presença de infiltrados multilobulares

UTI: unidade de terapia intensiva.

relativo = 1,15; IC95%: 0,85-1,56). Também não houve diferença quanto aos efeitos adversos ou à necessidade de descontinuação do tratamento. Nessas revisões, a frequência total de efeitos adversos foi semelhante, mas os pacientes tratados com beta-lactâmicos apresentaram mais efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal.<sup>(90)</sup> As duas revisões sistemáticas encontraram resultados semelhantes.<sup>(83,89)</sup> Nas três revisões citadas, a cobertura ampliada para os atípicos foi superior somente para o subgrupo de pacientes no qual posteriormente se identificou *Legionella* sp. Já a cobertura com quinolonas não acarretou pior evolução para os pacientes com PAC por pneumococos.<sup>(83,90)</sup> Entretanto, estudos observacionais com esse objetivo têm validade questionável.<sup>(87)</sup> São necessários mais estudos com delineamento prospectivo e comparativo entre a monoterapia com beta-lactâmicos e o uso de um beta-lactâmico associado a um macrolídeo, elegendo a taxa de mortalidade como desfecho primário nesta população de pacientes.

### Recomendação

- Embora não haja evidências definitivas quanto à superioridade de esquemas terapêuticos com cobertura para os patógenos atípicos, esta terapêutica em pacientes hospitalizados pode acarretar menor taxa de mortalidade no caso de pneumonia confirmada por *Legionella* sp. e pode reduzir a permanência hospitalar, a mortalidade geral e a mortalidade atribuída à pneumonia por esse grupo de germes (Evidência B).

### Terapia combinada vs. monoterapia

A antibioticoterapia combinada em pacientes com PAC tem como propósitos ampliar a cobertura para os patógenos atípicos e para as bactérias potencialmente resistentes, assim como reduzir a mortalidade nos casos de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*. São poucos os estudos comparativos entre os dois regimes antimicrobianos mais recomendados para a PAC que requer internação: a terapia combinada (beta-lactâmico associado a um macrolídeo ou quinolona) em comparação à monoterapia com cobertura estendida para os atípicos (quinolona ou macrolídeo). Nos casos de PAC grave, em um estudo retrospectivo (no qual se definiu PAC grave como PSI classe V) com 515 pacientes (261 receberam terapia combinada), identificaram-se menores taxas de mortalidade, aos 14 e aos 30 dias, entre os pacientes que receberam a associação de antibióticos, efeito não observado nos casos de menor gravidade.<sup>(91)</sup> Em outro estudo observacional, relatou-se maior sobrevida, entre pacientes com PAC grave e choque, naqueles que receberam a terapia combinada em comparação aos que receberam a monoterapia, mesmo quando esta última foi considerada apropriada para o agente etiológico. Não houve benefício da terapia combinada em relação à monoterapia nos pacientes sem choque.<sup>(92)</sup> A terapia combinada parece também oferecer maior benefício em relação à monoterapia nos casos de PAC pneumocócica com bacteremia.<sup>(93)</sup> As possíveis explicações seriam uma possível coinfeção inaparente por patógenos atípicos (ocorrendo em 18-38% em algumas séries) e/ou efeitos imunomodulatórios dos macrolídeos.<sup>(94)</sup>

### Recomendações

- A terapia combinada não é superior à monoterapia em pacientes de baixo risco (Evidência B).
- A terapia combinada deve ser recomendada para pacientes com PAC grave, sobretudo na presença de bacteremia, insuficiência respiratória ou choque (Evidência B).
- A terapia com dois antibióticos eficazes reduz a mortalidade na pneumonia pneumocócica bacterêmica em comparação à monoterapia (Evidência B).

**Preditores para patógenos específicos**

Os principais fatores preditores para PAC por pneumococos resistentes à penicilina são idade ≤ 4 anos (OR = 5,3; IC95%: 2,2-12,6), imunossupressão (OR = 3,0; IC95%: 1,5-6,0) e uso recente de antibiótico beta-lactâmico (OR = 2,1; IC95%: 1,0-4,5).<sup>(95)</sup> Os principais preditores independentes para PAC por bacilos gram-negativos compreendem provável aspiração (OR = 2,3; IC95%: 1,02-5,20; p = 0,04), internação hospitalar nos últimos 30 dias (OR = 3,5; IC95%: 1,7-7,1; p < 0,001), uso de antibióticos por mais de 48 h nos últimos 30 dias (OR = 1,9; IC95%: 1,01-3,70; p = 0,049) e doença estrutural pulmonar (OR = 2,8; IC95%: 1,5-5,5; p = 0,02).<sup>(96)</sup> Uma análise específica de um subgrupo de pacientes com PAC por *P. aeruginosa* mostrou, como preditores independentes, doença pulmonar prévia (OR = 5,8; IC95%: 2,2-15,3; p < 0,001) e internação hospitalar recente (OR = 3,8; IC95%: 1,8-8,3; p = 0,02). Nesse estudo, a infecção por bacilos gram-negativos foi uma variável inde-

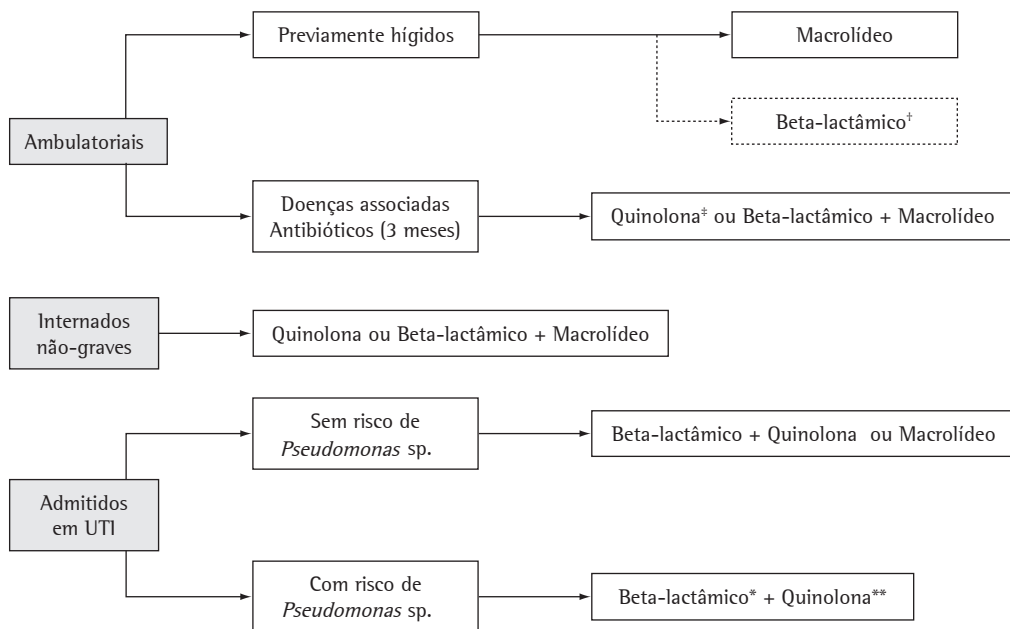
pendente para risco de óbito (OR = 3,4; IC95%: 1,6-7,4; p = 0,002).<sup>(96)</sup>

**Recomendação**

- Os preditores de risco para patógenos específicos devem ser considerados na escolha do esquema empírico de pacientes com PAC (Evidência B).

**Potenciais benefícios do início precoce da antibioticoterapia**

Pelo menos dois estudos retrospectivos de pacientes com idade ≥ 65 anos internados com PAC no sistema de saúde dos EUA demonstraram menor mortalidade entre aqueles cuja antibioticoterapia foi mais precocemente instituída.<sup>(97,98)</sup> O primeiro deles<sup>(98)</sup> sugere o intervalo de 8 h, enquanto o outro<sup>(97)</sup> definiu o prazo de 4 h como limites de tempo ideal entre a chegada do paciente ao hospital e a administração da primeira dose. Outros autores demonstraram que o início precoce da antibioticoterapia pode



**Figura 4** – Antibioticoterapia empírica inicial conforme estratificação por nível de gravidade. †Com o uso de beta-lactâmico isolado, considerar a possibilidade de uma falha a cada 14 pacientes tratados. Amoxicilina: 500 mg, 1 comprimido por via oral de 8/8 horas por 7 dias; azitromicina: 500 mg, via oral, dose única diária por 3 dias ou 500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg por dia por 4 dias; claritromicina de liberação rápida: 500 mg por via oral, de 12/12 horas por até 7 dias; claritromicina UD 500 mg (liberação prolongada): 1 comprimido por via oral por dia, por até 7 dias. ‡Quinolonas: levofloxacina 500 mg/dia; moxifloxacino: 400 mg/dia. \*Antipneumococo/antipseudomonas: Piperacilina/tazobactan, cefepime, imipenem ou meropenem. \*\*levofloxacina (750 mg) ou ciprofloxacina.

reduzir o tempo de permanência hospitalar.<sup>(99)</sup> Nos pacientes com PAC pneumocócica bacterêmica, o início da antibioticoterapia nas primeiras 4 h da admissão reduziu a mortalidade e diminuiu o tempo de permanência hospitalar.<sup>(100)</sup> Em contrapartida, em um estudo observacional prospectivo envolvendo 409 pacientes com PAC moderada a grave, não se encontrou relação direta entre a precocidade do início da antibioticoterapia e o tempo necessário para atingir a estabilidade clínica, considerando-se intervalos de menos de 4 h, de 4-6 h, e de mais de 6 horas.<sup>(101)</sup> Em uma revisão recente sobre o tema, sugeriu-se que a administração precoce de antibióticos tenha maior potencial de beneficiar pacientes idosos que não fizeram uso prévio de antimicrobianos.<sup>(102)</sup> Por outro lado, a pressão exercida para se administrar a primeira dose em menos de 4 h, em comparação a 8 h, poderia induzir a erros no diagnóstico de PAC.<sup>(103)</sup> Desta forma, a janela de tempo ideal até a primeira dose de antibióticos é discutível, sendo recomendável a administração “o mais precocemente possível” para os pacientes internados, devendo a mesma ser feita ainda no setor de admissão no hospital, sobretudo no serviço de emergência.<sup>(61)</sup>

### Recomendação

- A antibioticoterapia para pacientes com PAC deve ser instituída o mais precocemente possível, com o potencial de reduzir as taxas de mortalidade, o tempo de permanência hospitalar e os custos (Evidência C).

### Resistência do *S. pneumoniae* e as importantes mudanças de critérios do *Clinical Laboratory Standards Institute* em 2008

A escolha do antimicrobiano para o tratamento de infecções por *S. pneumoniae* está baseada em fatores diversos, tais como o local da infecção, a resistência à penicilina e a outros agentes, o nível de gravidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica da droga, além da idade do paciente. Nas infecções comunitárias, os tratamentos empíricos podem ser orientados por estudos de vigilância epidemiológica local. Nas infecções graves, é importante que a cultura e o antibiograma sejam realizados para uma eventual adequação da terapia. A interpre-

tação da concentração inibitória mínima (CIM) do *S. pneumoniae* à penicilina deve sempre considerar o material clínico em que o agente foi isolado, bem como a suspeita clínica do tipo de infecção. O método com uso de discos utilizado na rotina laboratorial não é definitivo na detecção da possível resistência, e esse resultado deverá sempre ser confirmado pela determinação da CIM (mg/L).

A definição de resistência à penicilina baseada em CIM para cepas de *S. pneumoniae* foi modificada em 2008 pelo *Clinical Laboratory*

### Quadro 8 - Principais causas e padrão do fracasso terapêutico.

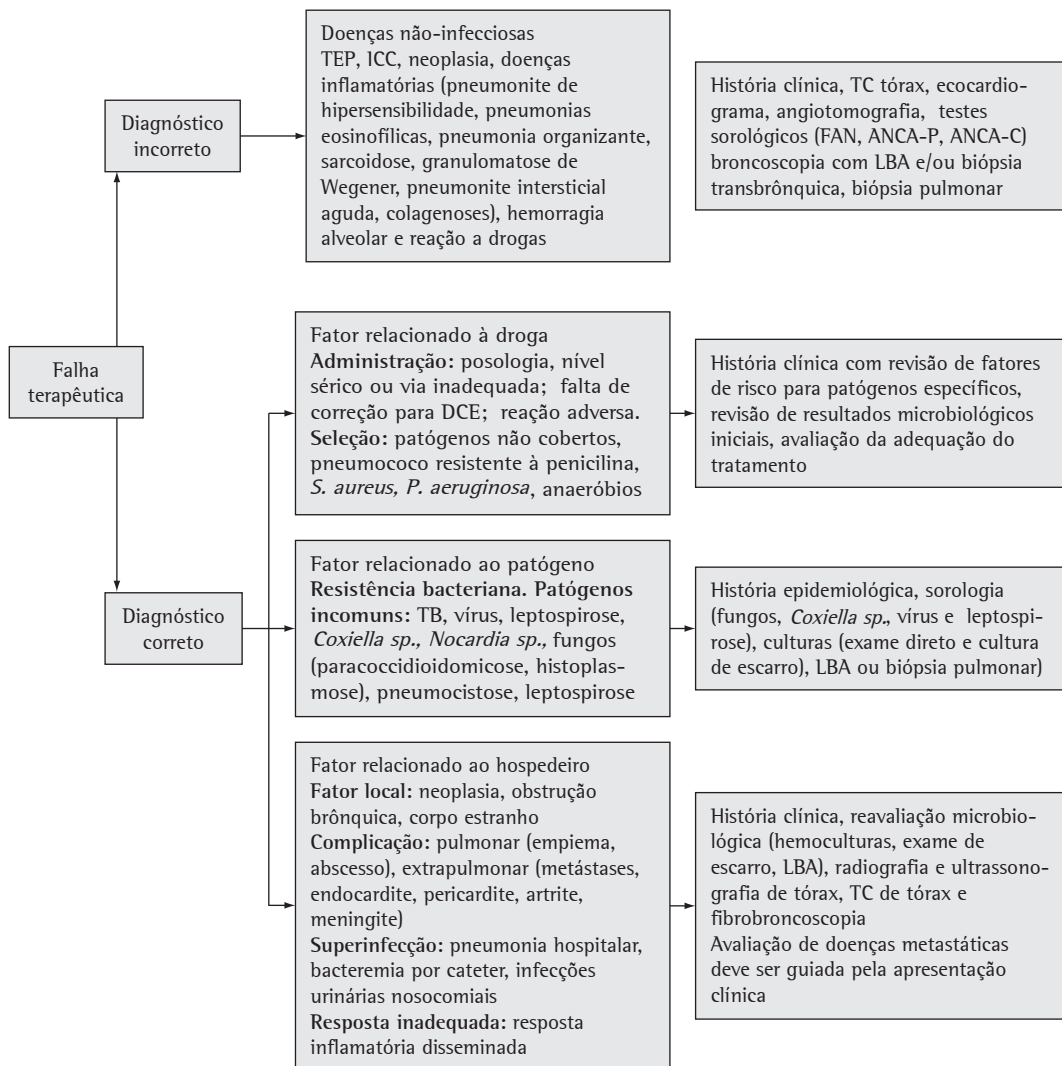
Progressiva (insuficiência respiratória, choque)
< 72 h
Gravidade da apresentação da doença
Microorganismo não tratado
Patógenos incomuns (micobactéria, vírus, <i>Nocardia</i> sp., fungos)
Resistência antimicrobiana
Complicação infecciosa
Pulmonar (empiema, derrame parapneumônico)
Metastática (endocardite, meningite, artrite)
Causa não-infecciosa
Diagnóstico incorreto (TEP, SDRA, vasculite)
> 72h
Complicação infecciosa
Superinfecção hospitalar
Exacerbação da doença subjacente
Causa não-infecciosa (TEP, IAM)
Não-responsiva (persistência de sintomas)
> 72h
Microorganismo não-responsivo
Não-coberto
Resistente
Complicação local (empiema, derrame parapneumônico)
Superinfecção hospitalar
Causas não-infecciosas
Complicação da pneumonia (POC)
Diagnóstico incorreto (TEP, ICC, vasculite, DII, neoplasia)
Febre relacionada ao antibiótico

TEP: tromboembolia pulmonar; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; IAM: infarto agudo do miocárdio; POC: pneumonia organizante criptogênica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DII: doença intersticial inflamatória.

*Standards Institute* (CLSI) em decorrência das evidências de farmacocinética e farmacodinâmica dessa droga e de seus derivados (amoxicilina e ampicilina) nas infecções do trato respiratório.<sup>(104)</sup> A definição original de resistência à penicilina (CIM  $\geq 2$  mg/L) foi baseada em populações de pacientes com meningites, e havia—e ainda há—uma aplicação indistinta na interpretação desse critério, que foi extrapolada para os isolados relacionados à pneumonia gerando, em diferentes regiões, políticas de uso de antibióticos não-beta-lactâmicos com base em taxas de resistência que precisam ser definitivamente reavaliadas. Atualmente, as cepas de *S. pneumoniae* relacionadas à pneumonia,

isoladas do trato respiratório e/ou sangue—não relacionadas à meningite—possuem categorias próprias de interpretação para penicilina i.v., de acordo com a CIM: sensível, 2 mg/L; intermediário, 4 mg/L; e resistente, 8 mg/L. Deve-se observar que esses critérios não se aplicam à penicilina V (oral). A categorização da CIM (mg/L) de penicilina para isolados de *S. pneumoniae* relacionados a meningites (no líquido e/ou sangue), segundo a diretriz da CLSI atual é: sensível,  $< 0,06$  mg/L; e resistente,  $\geq 0,12$  mg/L.

Os trabalhos anteriormente publicados, pelos quais as regras locais de uso de antibióticos na PAC foram embasadas, precisam ser revistos.



**Figura 5** – Principais causas de fracasso terapêutico e abordagem diagnóstica específica. TEP: tromboembolia pulmonar; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; LBA: lavado broncoalveolar; DCE: depuração de creatinina; FAN: fator antinuclear; e ANCA: *antineutrophil cytoplasmic antibody*.

Embora o laboratório de rotina possa fazer uma triagem da resistência à penicilina com discos de oxacilina, que funcionam como um marcador quando revela halos menores que 20 mm (indicativo de sensibilidade diminuída), deve-se confirmar essa interpretação através da metodologia quantitativa para penicilina (CIM), devido à possibilidade de haver cepas sensíveis, mesmo com halos na faixa de triagem acima descrita. Somente o valor da CIM pode categorizar, de forma definitiva, uma cepa de *S. pneumoniae* como resistente.<sup>(105)</sup> O conhecimento local dos distintos mecanismos de resistência e sua interpretação clínico-laboratorial são de fundamental importância para a escolha terapêutica mais adequada, contribuindo na construção de estratégias de utilização das diferentes classes de antimicrobianos. No Brasil, foram avaliadas 6.470 cepas invasivas (pneumonias, meningites e no sangue) de *S. pneumoniae*, no período entre 1993 e 2004, pelo Programa de Vigilância Epidemiológica Nacional.<sup>(106)</sup> Os resultados demonstraram que o número de cepas penicilino-resistentes variou de 10,2% a 27,9%. Em 1993, havia 9,1% de cepas intermediárias e 1,1% de resistentes, enquanto, em 2004, essas taxas subiram para 22,0% e 5,9%, respectivamente. Esses percentuais foram referendados com os critérios CLSI do ano da publicação e, se transportados para a interpretação segundo a modificação em 2008, precisam ser recalculados em suas categorias de resistência. É importante destacar, no entanto, que nenhuma cepa apresentou CIM maior que 4 mg/L. Logo, pelo novo critério interpretativo do CLSI, as cepas invasivas relacionadas à pneumonia, naquele estudo, não apresentaram nenhum resultado definido como resistente à penicilina, isto é, 8 mg/L. A maioria desses isolados era de pacientes menores de 5 anos de idade e pertenciam ao sorotipo 14, que faz parte da vacina conjugada heptavalente. Outras taxas de resistência apontadas no estudo foram: sulfametoxazol/trimetoprima (65%), tetraciclina (14,6%), eritromicina (6,2%), cloranfenicol (1,3%) e rifampicina (0,7%), sendo que nenhuma daquelas cepas apresentou resistência à levofloxacina. Com os novos critérios CLSI, a resistência aos macrolídeos apresenta, nos estudos brasileiros, maiores índices do que a penicilina para cepas relacionadas à pneumonia.

## **Recomendações**

- Os estudos de vigilância mostram, à luz do CLSI 2008, que as cepas invasivas de *S. pneumoniae* isoladas no Brasil são uniformemente sensíveis à penicilina (Evidência C).
- Somente a determinação da CIM, interpretada à luz dos novos pontos de corte estabelecidos pelo CLSI 2008, permite a caracterização de sua resistência (Evidência B).

## **Monoterapia com azitromicina injetável para pacientes internados**

A recomendação para o uso empírico de azitromicina injetável, como monoterapia, em pacientes internados de baixo risco está fundamentada em dois estudos.<sup>(107,108)</sup> O primeiro deles—randomizado e aberto—comparou a eficácia e a segurança da azitromicina com as da cefuroxima e/ou da eritromicina. Nesse estudo, 80% dos pacientes eram de baixo risco (escore de Fine I-III). No outro estudo com dois grupos de pacientes, a eficácia da azitromicina foi de 91% (61/67), assim como a eficácia da associação cefuroxima + eritromicina (91%; 71/78). Apesar dos resultados semelhantes ( $p = 0,95$ ), a incidência de efeitos adversos foi maior no segundo grupo de pacientes ( $p < 0,001$ ). Nesse estudo, não foi informado o nível de gravidade dos pacientes.

## **Recomendação**

- Em pacientes internados, o uso empírico da azitromicina como monoterapia fica restrito aos pacientes portadores de PAC não-grave (Evidência B).

## **Ertapenem para pacientes internados**

O ertapenem é um beta-lactâmico, estruturalmente semelhante ao meropenem (possui um grupo 1-beta-metil) e é indicado para pacientes com infecções moderadas a graves por patógenos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios. É empregado por via i.m. ou i.v. em dose única diária de 1 g. Está liberado para o tratamento de infecções (em tecidos moles, infecções abdominais, pélvicas agudas e do trato urinário complicadas), PAC e sepse. Mostra-se particularmente útil nos casos de infecções por



bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido. Não é indicada para infecções por *S. pneumoniae* resistente à penicilina, por *S. aureus* resistente à meticilina, *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp.<sup>(109)</sup>

Dois estudos compararam a eficácia e a segurança do ertapenem em relação à ceftriaxona em pacientes com PAC. O primeiro deles (n = 658)—estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego—não mostrou diferença significativa na eficácia entre os dois regimes (91,9% vs. 92,0%, respectivamente; IC95%: -4,5-4,4). A incidência de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos.<sup>(110)</sup>

A análise global de dois estudos, que envolveram 857 pacientes com PAC grave (definidos, no estudo, como PSI classes IV e V), 31% dos quais tinham DPOC associada e que foram tratados com ertapenem ou ceftriaxona, demonstrou resposta clínica semelhante nos pacientes com e sem DPOC (90% vs. 93%, respectivamente; OR = 0,7; IC95%: 0,4-1,2).<sup>(111)</sup>

A antibioticoterapia inicial para PAC sugerida por esta diretriz para pacientes ambulatoriais leva em consideração três aspectos importantes: primeiro, a alta proporção de agentes da PAC sensíveis a beta-lactâmicos no Brasil; segundo, a falta de dados definitivos quanto à cobertura sistemática de bactérias atípicas em PAC não-grave; e terceiro, a maior parte dos estudos envolveu pacientes hospitalizados e não ambulatoriais. Por outro lado, deve-se ressaltar a cobertura mais ampla dos macrolídeos em relação à amoxicilina (Figura 4). Em qualquer situação, todos os pacientes em tratamento devem ser reavaliados em até 48-72 h do início do mesmo. Essa avaliação baseia-se eminentemente em dados clínicos, não se justificando, nesse período, a repetição de exames radiológicos em pacientes estáveis e com evolução clínica satisfatória.

## Recomendações

- O ertapenem constitui uma alternativa aceitável para pacientes com PAC e fatores de risco para patógenos gram-negativos, exceto *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. (Evidência C).
- O ertapenem pode ser útil para pacientes com PAC que utilizaram antibióticos recentemente e naqueles com infecção polimicrobiana (Evidência C).

- A antibioticoterapia inicial para PAC sugerida por esta diretriz para pacientes ambulatoriais leva em consideração a alta proporção de agentes da PAC sensíveis a beta-lactâmicos no Brasil e a falta de dados definitivos quanto à cobertura sistemática de bactérias atípicas em PAC não-grave, ressaltando-se a cobertura mais ampla dos macrolídeos em relação à amoxicilina (Evidência B).

## Duração do tratamento

A diminuição do tempo de tratamento reduz a exposição de pacientes com PAC a antibióticos, limita o risco de indução de resistência, reduz os custos e melhora a adesão e a tolerabilidade. A ação bactericida das fluoroquinolonas é concentração dependente. Suas propriedades farmacodinâmicas (a razão entre a área sob a curva e a CIM que inibe 90% das colônias [CIM<sub>90</sub>] e a razão entre a concentração máxima [C<sub>máx</sub>] e a CIM<sub>90</sub>) permitem encurtar o tempo de tratamento sem prejuízo da eficácia. Um estudo fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego demonstrou que o mesilato de gemifloxacino, quando utilizado na dose de 320 mg/dia por 7 dias, tem a mesma eficácia clínica, bacteriológica e radiológica da associação amoxicilina + clavulanato (1 g/125 mg 3 × dia por 10 dias).<sup>(112)</sup> Em outro estudo, comparou-se a eficácia do gemifloxacino (320 mg/dia) quando usado por 5 ou por 7 dias, ficando demonstrado que a redução do tempo de tratamento não foi inferior ao tratamento tradicional.<sup>(113)</sup> Outro estudo demonstrou que o uso de moxifloxacina (400 mg/dia) e de levofloxacina (500 mg/dia), entre 7 e 14 dias, produziu os mesmos resultados em uma população de indivíduos idosos internados com PAC, exceto pela maior rapidez na resolução obtida com a moxifloxacina.<sup>(114)</sup> No caso da levofloxacina, cuja C<sub>máx</sub>/CIM<sub>90</sub> é inferior à da moxifloxacina, a utilização de doses mais elevadas (750 mg/dia) permite reduzir o tempo de tratamento sem comprometer a eficácia. Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, no qual se comparou a eficácia da levofloxacina (750 mg/dia por 5 dias) e a da levofloxacina (500 mg/dia por 10 dias) em pacientes com pneumonia moderada a grave, demonstrou eficácia semelhante (92,4% vs. 91,1%, respectivamente).<sup>(115)</sup> Uma meta-análise realizada para avaliar a eficácia dos esquemas de curta

duração (< 7 dias) em pacientes adultos com PAC de leve a moderada gravidade, totalizando 2.796 pacientes em 15 estudos selecionados, não mostrou menor desempenho em relação aos esquemas tradicionais.<sup>(116)</sup>

Dois estudos comparativos randomizados recentes demonstraram a eficácia e a segurança de uma nova formulação da azitromicina em microesferas (não disponível no Brasil), usada por via oral em dose única, em pacientes com PAC de baixo risco.<sup>(117,118)</sup> Em um estudo fase III (n = 499)—prospectivo, multicêntrico, randomizado e duplo-cego—comparou-se a eficácia (cura clínica e bacteriológica) do tratamento de pacientes com PAC de baixo risco (escore de Fine I-II) com 2 g de azitromicina em microesferas em dose única por via oral (eficácia de 92,6%) com a eficácia de uma formulação de claritromicina de liberação lenta, 1 g/dia por 7 dias (eficácia de 94,7%). Não foi encontrada diferença na incidência de efeitos adversos entre os grupos.<sup>(117)</sup> Em outro estudo, que contou com 427 pacientes com PAC (escore de Fine I-III), comparou-se a eficácia da azitromicina em microesferas por via oral em dose única (n = 213), com a eficácia da levofloxacina na dose de 500 mg/dia por 7 dias (n = 214). A cura clínica foi semelhante em ambos os grupos (89,7% vs. 93,7%, respectivamente). Os grupos tiveram o mesmo comportamento quanto à erradicação bacteriológica (90,7% vs. 92,3%; IC95%: 5,5-8,8). A incidência de efeitos adversos também não diferiu (19,9% vs. 12,3%).<sup>(118)</sup>

A concentração máxima e a área sob a curva em 24 h após uma dose de 2 g de azitromicina em microesferas são 2 e 3 vezes maiores, respectivamente, do que se observa com os esquemas tradicionais com 1,5 g de azitromicina (500 mg/dia por 3 dias ou 500 mg no primeiro dia e 250 mg/dia por mais 4 dias). Isso permite alcançar uma maior concentração sérica e tecidual, diminuir o tempo de tratamento e obter maior adesão por parte dos pacientes, mantendo a eficácia sem prejuízo da tolerabilidade.<sup>(117)</sup>

### **Recomendações**

- Indivíduos adultos com PAC de leve a moderada gravidade podem ser efetivamente tratados com antibióticos ministrados por um período igual ou inferior a 7 dias (Evidência A).

- Esta proposta é consistente com as classes de antibióticos habitualmente recomendadas (Evidência A).
- Embora os resultados mostrem-se promissores, não há ainda experiência clínica consolidada para o uso empírico da azitromicina em microesferas, empregada em dose única para tratamento de pacientes com PAC de risco baixo a moderado (Evidência B).

### ***Fracasso terapêutico - definição, preditores de risco, marcadores e conduta***

A maioria dos pacientes com diagnóstico de PAC responde adequadamente ao tratamento; porém, 10–24% dos pacientes hospitalizados<sup>(119-122)</sup> e 7% dos pacientes ambulatoriais<sup>(123,124)</sup> podem apresentar uma resposta clínica inadequada. O fracasso terapêutico é um importante fator prognóstico na PAC, com taxa de mortalidade em torno de 40%.<sup>(119)</sup> Sua relevância pode também ser mensurada por meio da morbidade associada ao fracasso terapêutico, traduzida pelo aumento do tempo de internação hospitalar, pela necessidade de admissão em UTI, pelo número de complicações e, de forma indireta, pelo aumento dos custos de tratamento.<sup>(121)</sup> Não existe uniformidade na definição de fracasso terapêutico nos diferentes estudos. Em pacientes ambulatoriais, o fracasso é definido pela necessidade de internação hospitalar ou de modificação da antibioticoterapia inicial.<sup>(123,124)</sup> Nos hospitalizados, o fracasso é definido como precoce ou tardio.<sup>(120-122)</sup> O fracasso precoce é caracterizado por insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e/ou presença de choque séptico nas primeiras 72 h de internação. O fracasso tardio é definido como a persistência ou o reaparecimento de febre associada a sintomas respiratórios ou à necessidade de ventilação mecânica e/ou à evolução para o choque séptico após 72 h de tratamento. As principais causas de fracasso terapêutico precoce ou tardio estão sumarizadas no Quadro 8.

Poucos estudos prospectivos foram realizados com o objetivo específico de avaliar os fatores de risco relacionados ao fracasso terapêutico por meio de análise multivariada.<sup>(120-122)</sup> Os fatores de risco independentes para o fracasso precoce são os seguintes: idade > 65 anos, escore PSI > 90, inadequação terapêutica, infecção por *Legionella* sp. ou por gram-negativos, presença

de infiltrados multilobares, derrame pleural e cavitação.<sup>(121,122)</sup> Foram relacionados ao fracasso tardio a presença de neoplasia, o escore PSI elevado e a presença de enfermidade neurológica, aspiração, cirrose hepática, infiltrados multilobares e derrame pleural.<sup>(120,122)</sup> A vacinação anti-influenza, o tratamento inicial com fluoroquinolonas e a presença de DPOC foram considerados fatores protetores de fracasso terapêutico.<sup>(120)</sup>

Os marcadores biológicos também demonstraram utilidade na identificação de pacientes com risco aumentado de fracasso terapêutico. Em um estudo recente, o nível de proteína C reativa superior a 21,9 mg/dL no primeiro dia de tratamento foi um preditor independente de fracasso terapêutico (OR = 2,6).<sup>(125)</sup> No mesmo estudo, níveis de proteína C reativa superiores a 21,9 mg/dL e de procalcitonina superiores a 2,2 ng/mL no primeiro dia apresentaram um elevado valor preditivo positivo para o diagnóstico de fracasso precoce.

Todo paciente com fracasso terapêutico deve ser submetido a uma abordagem precoce, prática e sistematizada, com a investigação das potenciais causas e padrões de fracasso terapêutico, antes que sejam realizadas modificações do esquema terapêutico. As principais causas de fracasso terapêutico e sua abordagem diagnóstica estão sumarizadas na Figura 5. Ressalta-se que antes de decorridas 72 h de tratamento, a reavaliação do esquema terapêutico e do diagnóstico deve ser considerada apenas naqueles pacientes com deterioração clínica progressiva, resultados de culturas discordantes ou frente a um diagnóstico microbiológico alternativo.

### Recomendações

- Após a instituição do tratamento antimicrobiano para pneumonia comunitária, todos os pacientes devem ser sistematicamente avaliados quanto à evolução clínica, incluindo aqueles tratados ambulatorialmente (Evidência C).
- Diante de um paciente com suspeita de fracasso terapêutico, deve-se inicialmente revisar sua história clínica e os resultados dos estudos microbiológicos iniciais. A reavaliação microbiológica pode ser feita com técnicas não-invasivas e/ou invasivas (Evidência C).

- A procalcitonina e a proteína C reativa podem ser utilizadas como marcadores biológicos e inflamatórios na identificação, desde a avaliação inicial, de pacientes com risco de fracasso terapêutico (Evidência B).

## Prevenção por vacinas

### *Vacina anti-influenza*

A vacina anti-influenza pode ser ministrada para todos aqueles que desejarem reduzir os riscos de contrair gripe ou de transmitir os vírus para outrem. Todavia, sua aplicação anual sistemática deve ser direcionada para determinados grupos de indivíduos com maior risco de contrair influenza e de ter suas complicações.<sup>(126)</sup>

Consideram-se indivíduos adultos com risco elevado de complicações da gripe<sup>(126)</sup>:

- Adultos com idade  $\geq 50$  anos
  - Portadores de enfermidades crônicas pulmonares (inclusive asma), cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica), renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas (inclusive diabetes mellitus)
  - Adultos com estados de imunossupressão, inclusive induzidos por medicações e pelo HIV
  - Aqueles com distúrbios neuromusculares, pelo comprometimento funcional pulmonar e pela dificuldade para remover secreções do trato respiratório
  - Gestantes e mulheres que planejam engravidar nas estações de maior prevalência de gripe (mulheres que estejam amamentando devem também ser vacinadas)
  - Residentes em lares de idosos e aqueles em sistema domiciliar de gerenciamento à saúde
  - Potenciais transmissores dos vírus para indivíduos de maior risco
  - Profissionais de saúde
  - Cuidadores domiciliares de crianças (< 5 anos) e de indivíduos adultos (> 50 anos), sobretudo na presença de outras doenças com risco de complicações
  - Profissionais que prestam serviços de saúde no sistema de atendimento domiciliar
- Indivíduos que não devem ser vacinados:

- Aqueles com hipersensibilidade conhecida à proteína de ovo ou a determinados componentes presentes na vacina
- Indivíduos com quadros de doença febril aguda

### **Recomendações**

- Todos os indivíduos com idade  $\geq 50$  anos, bem como aqueles com maior risco de complicações associadas à gripe, pessoas em contato domiciliar com outras de alto risco e profissionais de saúde devem receber vacina anti-influenza de vírus morto (Evidência A).
- Estão particularmente suscetíveis às complicações da gripe os portadores de doenças crônicas: cardiopatas e pneumopatas, incluindo os asmáticos; portadores de doenças metabólicas, inclusive diabetes mellitus; aqueles com disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão, inclusive quando induzida por fármacos e pelo HIV; gestantes e os residentes em asilos (Evidência A).
- A vacina anti-influenza deve ser evitada nos indivíduos com hipersensibilidade à proteína do ovo (Evidência C).
- Nos casos de doença febril aguda, a vacina anti-influenza somente deve ser ministrada após a resolução dos sintomas (Evidência C).

### **Vacina antipneumocócica**

Pneumonia, bacteremia e meningite são as principais síndromes clínicas associadas à doença pneumocócica invasiva. O *S. pneumoniae* é o agente da PAC em cerca de 50% dos casos que acometem indivíduos adultos. Juntamente com o vírus influenza, o pneumococo constitui uma das principais causas de óbitos em indivíduos idosos. A bacteremia costuma ocorrer em até um terço dos casos. Aproximadamente 20% dos indivíduos com 80 anos ou mais morrem de bacteremia pneumocócica.<sup>(127)</sup> A cápsula bacteriana, constituída de polissacarídeos, é o principal elemento responsável por sua virulência. Vacinas compostas por polissacarídeos têm sido usadas para prevenir as infecções pneumocócicas invasivas. Sua constituição atual inclui 23 polissacarídeos alvo, dos 90 sorotipos conhecidos.

A recomendação atual do *Advisory Committee of Immunization Practices* do *Centers for*

*Disease Control* considera as seguintes populações alvo<sup>(127)</sup>:

- Indivíduos com idade  $\geq 65$  anos
- Indivíduos com idade compreendida entre 2 e 64 anos, portadores de enfermidades crônicas, particularmente vulneráveis às infecções invasivas e às suas complicações, tais como doenças cardiovasculares crônicas, DPOC (exceto asma); diabetes mellitus, alcoolismo, hepatopatias crônicas, fistula liquórica, portadores de implantes cocleares e portadores de asplenia funcional ou anatômica.
- Indivíduos imunocomprometidos: portadores de HIV/AIDS, doença oncológica ou onco-hematológica, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, aqueles sob uso de corticoides e imunossuppressores e indivíduos transplantados.
- Indivíduos residentes em asilos

A maioria dos indivíduos requer uma única aplicação da vacina. A revacinação é recomendada, decorridos pelo menos 5 anos, para os imunocomprometidos e para aqueles que receberam a primeira dose antes dos 65 anos. A vacina é bem tolerada. Eventualmente, podem acontecer reações locais (edema, dor e hiperemia), sendo raras e autolimitadas as manifestações sistêmicas (reação febril, mialgia e artralgia).

### **Recomendações**

- A vacina antipneumocócica é recomendada para todos os indivíduos com idade  $\geq 65$  anos (Evidência B).
- Também deve ser aplicada naqueles entre 2 e 64 anos de idade, na presença de comorbidades de alto risco, que os tornem vulneráveis às infecções pneumocócicas invasivas e às suas complicações (Evidência B).
- A vacina antipneumocócica deve ser aplicada nos indivíduos imunocomprometidos e nos idosos residentes em asilos (Evidência B).

### **Pneumonia adquirida na comunidade grave - tratamento adjuvante**

#### **Reposição volêmica em pneumonia grave**

Nas primeiras horas do desenvolvimento da sepse, a venodilatação, a transudação de líquido do espaço vascular para os tecidos, assim como

a redução da ingesta oral e aumento da perda insensível, levam à hipovolemia. A perfusão tissular torna-se comprometida ainda mais pela presença de dilatação arteriolar, disfunção ventricular e obstrução vascular.<sup>(128,129)</sup>

A ressuscitação volêmica em sepse grave ou em choque séptico deve ser iniciada o mais brevemente possível, inclusive ainda no departamento de emergência, antes da admissão na UTI. Evidências de hipoperfusão em pacientes ainda sem hipotensão, demonstradas por níveis séricos de lactato  $\geq 4$  mmol/dL, identificam pacientes de maior risco. Esses pacientes devem ser submetidos, o mais rapidamente possível, à cateterização arterial e venosa central, buscando-se atingir os seguintes objetivos hemodinâmicos: pressão venosa central  $\geq 8$  cmH<sub>2</sub>O, pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg, débito urinário  $\geq 0,5$  mL/kg/h e saturação venosa central (SvcO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$ . Tais objetivos devem ser alcançados nas primeiras 6 horas após o diagnóstico (em muitos casos, antes mesmo de ingressar na UTI). Dentro desse prazo, em não se alcançando SvcO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$  com a infusão hídrica agressiva, devem-se transferir concentrados de hemácias até que o hematócrito seja  $\geq 30\%$  e/ou administrar-se dobutamina (dose máxima de 20 µg/kg/min).

Não há evidências definitivas quanto à efetividade da reposição volêmica agressiva em indivíduos sépticos graves com PAM  $\geq 65$  mmHg e/ou lactato  $< 4$  mmol/L. No entanto, SvcO<sub>2</sub> e débito urinário baixos podem ser sinalizadores isolados e precoces de baixo fluxo, que antecedem a hipotensão e a elevação significativa do lactato sérico. Portanto, cada variável e seus respectivos alvos devem ser avaliados em conjunto, respeitando-se o contexto clínico encontrado.<sup>(128-131)</sup>

A ressuscitação volêmica pode ser realizada através da infusão de cristaloides ou coloides, sendo fundamental que seja precoce.<sup>(131)</sup>

Cristaloides são soluções iônicas isotônicas ou hipertônicas. As mais comumente usadas são a solução salina a 0,9% e o Ringer lactato (isotônicas). Os cristaloides são de baixo custo e atóxicos, mas têm menor poder expansor que os coloides, que têm maior custo e maior risco de efeitos colaterais.<sup>(132)</sup>

Os coloides são soluções de alto peso molecular capazes de exercer pressão oncótica. Os mais usados são a albumina, a dextrana, gelatinas e o amido hidroxietílico. Além de restaurar

a volemia, o coloide ideal deveria ter um impacto favorável na modulação do processo inflamatório da sepse, tais como a permeabilidade capilar aumentada, a formação de edema tissular, a disfunção do controle vasomotor, assim como as alterações reológicas causadas pelas anormalidades de ativação e aderência dos neutrófilos. As características fisiológicas e os efeitos clínicos dos coloides, assim como das soluções cristaloides, são bem conhecidos; entretanto, uma descrição minuciosa das mesmas foge aos objetivos desta diretriz. Deve-se ter em mente que a ação dos coloides, sua expansão e sua duração dependem do peso molecular, do tamanho das moléculas, da carga elétrica e de sua metabolização. Alguns pontos devem ser destacados: todos os coloides têm propriedades não-oncóticas, ainda não completamente elucidadas, que podem influenciar a integridade vascular e inflamação; todos os coloides afetam o sistema de coagulação, sendo que a dextrana e o amido têm maior efeito antitrombótico; os coloides restauram o volume intravascular mais rapidamente que os cristaloides em todos os estados de choque, a despeito da permeabilidade vascular.

A ressuscitação inicial em pacientes com sepse poderá ser feita com ambos os tipos de expansores, cristaloides ou coloides, uma vez que, de acordo com a literatura atual, não há evidência definitiva da superioridade de um tipo de expansor sobre o outro, em relação aos desfechos nos diversos tipos e etiologias de choque.

### **Recomendação**

- A reposição volêmica deve ser iniciada prontamente em pacientes sépticos graves hipotensos (PAM  $\leq 65$  mmHg), monitorando-se os parâmetros de perfusão a fim de se alcançarem os níveis de estabilidade nas primeiras 6 horas (Evidência C).

### **Proteína C ativada (drotrecogina alfa ativada)**

O uso da proteína C ativada, embora ainda sujeito a controvérsias, foi considerado em pacientes nos quais as medidas terapêuticas iniciais não redundaram em controle da sepse.<sup>(131,133)</sup> Nessa situação, o uso dessa substância associou-se com a redução da mortalidade e a melhora da disfunção de órgãos.<sup>(133)</sup> Em um estudo, os pacientes que obtiveram benefício

foram aqueles com sepse grave e alto risco de morte, como indicado pelo escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*  $\geq 25$  ou na presença de disfunção em dois ou mais órgãos. A subpopulação que aparentou obter melhor resultado constituiu-se de pacientes com pneumonias. A dose utilizada foi de 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  por 96 h. Entretanto, como se tratou de uma análise de subgrupos de pacientes, esses resultados necessitam confirmação em estudos prospectivos e randomizados dirigidos especificamente para essa população.<sup>(131)</sup>

### **Recomendações**

- As controvérsias atuais sobre o benefício do uso da drotrecogina alfa ativada nos pacientes descritos como beneficiados nos trabalhos iniciais não permitem a recomendação do seu uso até que exista maior evidência da sua relação custo-benefício (Evidência B).
- Para pacientes com sepse e de baixo risco de óbito, a drotrecogina alfa não deve ser usada (Evidência B).

### **Corticosteroide sistêmico na pneumonia grave adquirida na comunidade**

Em um grande ensaio clínico multicêntrico, demonstrou-se que a hidrocortisona, em doses de 200-300 mg/dia, teve efeito benéfico nos pacientes com choque séptico dependentes de vasopressores e que não tinham uma resposta adequada ao teste do cortisol.<sup>(134)</sup> Recentemente, essa evidência foi comprometida após a execução de um ensaio clínico randomizado e controlado que não mostrou benefícios com essa terapêutica, pois embora o choque tenha sido mais facilmente revertido no grupo de intervenção com hidrocortisona do que no grupo placebo, os episódios de superinfecção, incluindo nova sepse e choque séptico, foram mais frequentes no primeiro.<sup>(135)</sup> Em quatro ensaios clínicos, avaliou-se o uso de corticosteroide sistêmico no tratamento de pacientes com PAC. Em dois deles, mostrou-se uma melhora significativa dos marcadores de inflamação sistêmica,<sup>(136,137)</sup> mas, devido à pequena amostra de pacientes, os resultados foram insuficientes para demonstrarem benefícios em desfechos clínicos. Em um estudo clínico, demonstrou-se a associação de um curso de 7 dias de infusão de hidrocortisona em baixas

dosagens, com redução significativa do tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI, bem como uma redução na mortalidade intrahospitalar.<sup>(138)</sup> Em outro estudo, demonstrou-se que o uso de corticosteroide sistêmico estava independentemente associado com a redução na mortalidade, enquanto a pneumonia grave foi o único fator independente associado com o aumento da mortalidade.<sup>(139)</sup> Limitantes desse estudo foram o delineamento retrospectivo, a ausência da dosagem de cortisol e a administração do corticosteroide em momentos diferentes do tratamento.

Até o momento, não estão disponíveis estudos com metodologias e amostras adequadas que permitam recomendar o uso sistemático de corticosteroide sistêmico em todos os pacientes com PAC. No entanto, naqueles pacientes com pneumonia grave e choque séptico, que já receberam reposição volêmica adequada e vasopressores, sem resposta satisfatória, a possibilidade de insuficiência suprarrenal deve ser considerada.

### **Recomendação**

- Em pacientes portadores de PAC grave e hipotensão arterial, apesar de reposição volêmica adequada e dependente de drogas vasoativas, a infusão endovenosa de hidrocortisona pode ser utilizada (Evidência B).

### **Ventilação não-invasiva**

Sabe-se que o portador de PAC grave tem maior chance de morrer precocemente em virtude de colapso circulatório e, tardiamente, motivado pelo estabelecimento de insuficiência respiratória do tipo hipoxêmica.<sup>(140)</sup>

Logo, o emprego da ventilação não-invasiva pode ser útil para pacientes portadores de PAC grave com hipoxemia ou insuficiência respiratória, a não ser que seja necessária a realização de imediata intubação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  e infiltrado alveolar bilateral).<sup>(81,141)</sup> Recomenda-se a observação atenta nas primeiras 2 h. Na impossibilidade de se melhorar a frequência respiratória, a oxigenação ou a hiper carbida, a indicação de ventilação invasiva é clara.

Demonstrou-se também que a utilização de volume corrente em baixos níveis, de 6  $\text{cm}^3/\text{kg}$  de peso ideal do paciente, pode ser benéfica para a sobrevida de pacientes portadores de PAC grave com indicação de ventilação invasiva.<sup>(81,141)</sup>

## Recomendações

- Pacientes portadores de PAC grave com hipoxemia ou insuficiência respiratória do tipo hipoxêmica podem se beneficiar com o emprego de ventilação não-invasiva (Evidência A).
- A utilização de volumes correntes em baixos níveis pode ser benéfica para os pacientes portadores de PAC grave com indicação de ventilação invasiva (Evidência A).

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. *J Pneumol.* 2004;30(Suppl 4):S1-S24.
2. 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 Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica e Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007. *J Bras Pneumol.* 2007;33(Suppl 1S):S1-S50.
4. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med.* 1999;159(10):1082-7.
5. Saldías F, Méndez JI, Ramírez D, Díaz O. Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: a literature review [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2007;135(4):517-28.
6. Datasus [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2008 Mar 17]. Informações de Saúde. Available from: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B0COD0E0F359G3H011Jd1L2MON&Vinclude=../site/texto.php>
7. Toyoshima MT, Ito GM, Gouveia N. Trends in morbidity for respiratory diseases among hospitalized patients in the city of São Paulo [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51(4):209-13.
8. Valdivia CG. Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir.* 2005;21:73-80.
9. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol.* 2000;55(7):542-7.
10. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax.* 1984;39(1):28-33.
11. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):630-5.
12. Rocha RT, Vital AC, Silva CO, Pereira CA, Nakatami J. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol.* 2000;26(1):5-14.
13. Tarver RD, Teague SD, Heitkamp DE, Conces DJ Jr. Radiology of community-acquired pneumonia. *Radiol Clin North Am.* 2005;43(3):497-512, viii.
14. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology.* 1977;124(3):607-12.
15. Vilar J, Domingo ML, Soto C, Cogollos J. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol.* 2004;51(2):102-13.
16. Morrone N, Freire JA, Pereira CA, Saito M, Mendes ES, Dourado AD. Erros diagnósticos em pneumonia adquirida na comunidade: frequência, causas e conseqüências. *J Pneumol.* 1987;13(1):1-6.
17. Beall DP, Scott WW Jr, Kuhlman JE, Hofmann LV, Moore RD, Mundy LM. Utilization of computed tomography in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Md Med J.* 1998;47(4):182-7.
18. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):358-63.
19. Metersky ML. Is the lateral decubitus radiograph necessary for the management of a parapneumonic pleural effusion? *Chest.* 2003;124(3):1129-32.
20. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118(4):1158-71. Erratum in: *Chest.* 2001;119(1):319.
21. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet.* 1987;1(8534):671-4.
22. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2509-14.
23. Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):590-8.
24. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Safa P, Baraff LJ. Effect of routine emergency department triage pulse oximetry screening on medical management. *Chest.* 1995;108(5):1297-302.
25. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27(1):151-7.
26. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA.* 1996;275(2):134-41.
27. Suchyta MR, Dean NC, Narus S, Hadlock CJ. Effects of a practice guideline for community-acquired pneumonia in an outpatient setting. *Am J Med.* 2001;110(4):306-9.
28. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):342-7.

29. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Génin R, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J*. 2004;24(5):779-85.
30. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest*. 2003;124(1):121-4.
31. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2000;118(5):1339-43.
32. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125(4):1335-42.
33. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121(3):219-25.
34. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest*. 2007;131(4):1205-15.
35. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7507):26.
36. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest*. 2005;128(4):2223-9.
37. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
38. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30(3):556-73.
39. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):84-93.
40. Ewig S, Welte T. Biomarkers in the diagnosis of pneumonia in the critically ill: don't shoot the piano player. *Intensive Care Med*. 2008;34(6):981-4.
41. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):346-8.
42. van der Eerden MM, Vlaspolter F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax*. 2005;60(8):672-8.
43. Ewig S, Schlochtermeier M, Göke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest*. 2002;121(5):1486-92.
44. Rosón B, Carratalà J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):869-74.
45. Morris CG, Safranek S, Neher J. Clinical inquiries. Is sputum evaluation useful for patients with community-acquired pneumonia? *J Fam Pract*. 2005;54(3):279-81.
46. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose - Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Pneumol*. 2004;30(Suppl 1):S4-S56.
47. Bordón J, Peyrani P, Brock GN, Blasi F, Rello J, File T, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort study. *Chest*. 2008;133(3):618-24.
48. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest*. 2001;119(1):181-4.
49. Bartlett JG. Diagnostic test for etiologic agents of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(4):809-27.
50. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2007;132(4):1348-55.
51. Weyers CM, Leeper KV. Nonresolving pneumonia. *Clin Chest Med*. 2005;26(1):143-58.
52. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodríguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(2):306-10.
53. el-Ebiary M, Torres A, González J, de la Bellacasa JP, García C, Jiménez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(6 Pt 1):1552-7.
54. Valencia Arango M, Torres Martí A, Insausti Ordeñana J, Alvarez Lerma F, Carrasco Joaquinete N, Herranz Casado M, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(9):394-9.
55. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest*. 1990;98(6):1322-6.
56. Ortvist A, Kalin M, Lejdebom L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 1990;97(3):576-82.
57. Jiménez P, Saldías F, Meneses M, Silva ME, Wilson MG, Otth L. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest*. 1993;103(4):1023-7.
58. Littman AJ, Jackson LA, White E, Thornquist MD, Gaydos CA, Vaughan TL. Interlaboratory reliability of microimmunofluorescence test for measurement of Chlamydia pneumoniae-specific immunoglobulin A and G antibody titers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(3):615-7.
59. Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):64-9.



60. Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(2):145-51.
61. Rantakokko-Jalava K, Jalava J. Development of conventional and real-time PCR assays for detection of Legionella DNA in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2904-10.
62. Diederer BM, Bruin JP, den Boer JW, Peeters MF, Yzerman EP. Sensitivity of Legionella pneumophila DNA detection in serum samples in relation to disease severity. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 9):1255.
63. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001;119(1):243-9.
64. Porcel JM, Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Galindo C, Carratalá J, et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest.* 2007;131(5):1442-7.
65. Briones ML, Blanquer J, Ferrando D, Blasco ML, Gimeno C, Marin J. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(10):1092-7.
66. Jacobs JA, Stobberingh EE, Cornelissen EI, Drent M. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen in bronchoalveolar lavage fluid samples by a rapid immunochromatographic membrane assay. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):4037-40.
67. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J.* 2003;21(2):209-14.
68. Strålin K, Törnqvist E, Kaltoft MS, Olcén P, Holmberg H. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):643-5.
69. Ginevra C, Barranger C, Ros A, Mory O, Stephan JL, Freymuth F, et al. Development and evaluation of Chlamyge, a new commercial test allowing simultaneous detection and identification of Legionella, Chlamydia pneumoniae, and Mycoplasma pneumoniae in clinical respiratory specimens by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3247-54.
70. Loens K, Ursi D, Goossens H, Ieven M. Molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2003;41(11):4915-23.
71. Loens K, Beck T, Ursi D, Overdijk M, Sillekens P, Goossens H, et al. Evaluation of different nucleic acid amplification techniques for the detection of M. pneumoniae, C. pneumoniae and Legionella spp. in respiratory specimens from patients with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Methods.* 2008;73(3):257-62.
72. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-82.
73. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50.
74. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham DC, Metlay JP, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med.* 1998;158(12):1350-6.
75. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2007;62(3):253-9.
76. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Harrison BD. Simple modification of CURB-65 better identifies patients including the elderly with severe CAP. *Thorax.* 2007;62(11):1015-6; author reply 1016.
77. Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J.* 2007;30(3):517-24.
78. Ewig S, Schäfer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2000;16(6):1193-201.
79. Busing KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax.* 2006;61(5):419-24.
80. British Thoracic Society; Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing.* 2006;35(3):286-91.
81. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
82. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, et al. Pneumonia severity index class v patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest.* 2007;132(2):515-22.
83. Shefet D, Robenshtok E, Paul M, Leibovici L. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2005;165(17):1992-2000.
84. Strålin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(1):3-11.
85. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax.* 2001;56(4):296-301.
86. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):1086-93.
87. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, Tacconelli E, Andreassen S, Almanasreh N, et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J.* 2007;30(3):525-31.
88. van de Garde EM, Endeman H, van Hemert RN, Voorn GP, Deneer VH, Leufkens HG, et al. Prior outpatient

- antibiotic use as predictor for microbial aetiology of community-acquired pneumonia: hospital-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(4):405-10.
89. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ.* 2005;330(7489):456.
  90. Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004418.
  91. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3977-82.
  92. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1493-8.
  93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):440-4.
  94. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):10-21.
  95. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):884-90.
  96. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1849-58.
  97. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-44.
  98. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997;278(23):2080-4.
  99. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med.* 2002;162(6):682-8.
  100. Berjohn CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein PH, Metlay JP. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(3):160-6.
  101. Silber SH, Garrett C, Singh R, Sweeney A, Rosenberg C, Parachiv D, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124(5):1798-804.
  102. Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(2):151-6.
  103. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):351-6.
  104. Wikler MA; Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
  105. Rossi F, Andreazzi DB. Resistência bacteriana interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.
  106. Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 5):567-74.
  107. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 2000;160(9):1294-300.
  108. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1796-802.
  109. Marchese A, Gualco L, Schito AM, Debbia EA, Schito GC. In vitro activity of ertapenem against selected respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(5):944-51.
  110. Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A, Woods GL, Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:ii59-66.
  111. Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J, Simon S, Carides A, Oliveria T, et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2002;24(11):1770-85.
  112. Léophonte P, File T, Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med.* 2004;98(8):708-20.
  113. File TM Jr, Mandell LA, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):112-20.
  114. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH, et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):73-81. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1350.

115. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-60. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2003;37(8):1147.
116. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(9):783-90.
117. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*. 2005;128(4):2230-7.
118. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, Jorgensen D, Breen JD. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired Pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(10):4035-41.
119. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):154-60.
120. Genné D, Sommer R, Kaiser L, Saaïdia A, Pasche A, Unger PF, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(3):159-66.
121. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59(11):960-5.
122. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164(5):502-8.
123. Fantin B, Aubert JP, Unger P, Lecoeur H, Carbon C. Clinical evaluation of the management of community-acquired pneumonia by general practitioners in France. *Chest*. 2001;120(1):185-92.
124. Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 1998;31(3):376-80.
125. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63(5):447-52.
126. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-7):1-60.
127. Whitney CG. Preventing pneumococcal disease. ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adults age > or = 65. *Geriatrics*. 2003;58(10):20-2, 25.
128. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest*. 2008;133(1):252-63.
129. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1699-713.
130. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
131. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
132. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1247-59.
133. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med*. 2005;33(5):952-61.
134. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-71. Erratum in: *JAMA*. 2008;300(14):1652.
135. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
136. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):983-91.
137. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest*. 1993;104(2):389-92.
138. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):242-8.
139. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30(5):951-6.
140. Luján M, Gallego M, Rello J. Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32(7):971-80.
141. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Suppl 2):S1-S150.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Ricardo de Amorim Corrêa***

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais –UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren***

Médico. Hospital Geral Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

### ***Jorge Luiz Pereira-Silva***

Chefe do Serviço de Pneumologia. Hospital Jorge Valente, Salvador (BA) Brasil.

### ***Rodney Luiz Frare e Silva***

Professor Adjunto. Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Curitiba, Curitiba (PR) Brasil.

### ***Grupo de Trabalho da Diretriz***

Alexandre Pinto Cardoso, Antônio Carlos Moreira Lemos, Flávia Rossi, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren, Gustavo Michel, Jorge Luiz Pereira-Silva, Liany Ribeiro, Manuela Araújo de Nóbrega Cavalcanti, Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo, Marcelo Alcântara Holanda, Maria Inês Bueno de André Valery, Miguel Abidon Aidê, Moema Nudilemon Chatkin, Octávio Messeder, Paulo José Zimmermann Teixeira, Ricardo de Amorim Corrêa, Ricardo Luiz de Melo Martins, Rodney Luiz Frare e Silva, Rosali Teixeira da Rocha