



Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018

Ricardo de Amorim Corrêa^{1,a}, Andre Nathan Costa^{2,b}, Fernando Lundgren^{3,c}, Lessandra Michelim^{4,d}, Mara Rúbia Figueiredo^{5,e}, Marcelo Holanda^{6,f}, Mauro Gomes^{7,g}, Paulo José Zimmermann Teixeira^{8,h}, Ricardo Martins^{9,i}, Rodney Silva^{10,j}, Rodrigo Abensur Athanazio^{2,k}, Rosemeri Maurici da Silva^{11,l}, Mônica Corso Pereira^{12,m}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
 3. Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
 4. Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.
 5. Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
 6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
 7. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 8. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RJ) Brasil.
 9. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
 10. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
 11. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
 12. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-1779-0443>
b. <http://orcid.org/0000-0002-8025-6940>
c. <http://orcid.org/0000-0003-2188-4282>
d. <http://orcid.org/0000-0003-2169-792X>
e. <http://orcid.org/0000-0001-8711-8957>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6002-0084>
g. <http://orcid.org/0000-0002-5165-4501>
h. <http://orcid.org/0000-0002-4906-6970>
i. <http://orcid.org/0000-0002-4701-8414>
j. <http://orcid.org/0000-0003-1606-8811>
k. <http://orcid.org/0000-0002-9399-5275>
l. <http://orcid.org/0000-0001-9627-2112>
m. <http://orcid.org/0000-0002-7669-4841>

Recebido: 21 abril 2018.

Aprovado: 11 setembro 2018.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) constitui a principal causa de morte no mundo. Apesar da vasta microbiota respiratória, o *Streptococcus pneumoniae* permanece como a bactéria de maior prevalência dentre os agentes etiológicos. Apesar da redução significativa das taxas de mortalidade por infecções do trato respiratório inferior nas últimas décadas, a PAC ocupa o terceiro lugar como causa de mortalidade em nosso meio. Desde a última publicação das Diretrizes Brasileiras sobre PAC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT; 2009), houve importantes avanços na aplicação dos exames de imagem, na investigação etiológica, na estratificação de risco à admissão e de escores prognósticos evolutivos, no uso de biomarcadores e nas recomendações de antibioticoterapia (e sua duração) e da prevenção por vacinas. Para revisar esses tópicos, a Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 13 membros com reconhecida experiência em PAC no Brasil que identificaram aspectos relevantes à prática clínica que demandam atualizações frente às novas evidências epidemiológicas e científicas publicadas. Foram determinados doze tópicos envolvendo aspectos diagnósticos, prognósticos, terapêuticos e preventivos. Os tópicos foram divididos entre os autores, que realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os autores tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todas as questões, criando um documento único final que foi aprovado por consenso.

Descritores: Pneumonia/diagnóstico; Pneumonia/prevenção & controle; Pneumonia/terapia; Pneumonia/tratamento farmacológico.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) constitui a principal causa de morte no mundo, com significativo impacto nas taxas de morbidade.⁽¹⁾ Apesar da vasta microbiota respiratória, da ampla disseminação de agentes potencialmente patogênicos, do fenômeno da globalização e da ocorrência de epidemias virais, o *Streptococcus pneumoniae* permanece como a bactéria de maior prevalência de PAC dentre os agentes etiológicos.⁽²⁾

No Brasil, como em outros países, houve uma redução significativa das taxas de mortalidade por infecções do trato respiratório, apesar de inferior nas últimas décadas. Dentre as pneumonias, a PAC persiste como a de maior impacto e é a terceira causa de mortalidade no nosso meio. Embora o número absoluto de mortes no Brasil tenha crescido devido ao aumento da população e ao seu envelhecimento, quando a taxa de mortalidade por PAC é padronizada por idade, observa-se uma queda de 25,5% no período compreendido entre 1990 e 2015.⁽³⁾ A melhora da situação socioeconômica, o maior acesso a cuidados de saúde, a disponibilidade nacional de antibióticos e as políticas de vacinação explicam em parte a redução das taxas de mortalidade em nosso meio.⁽⁴⁾

Desde a última publicação das diretrizes brasileiras para PAC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT),⁽⁵⁾ alguns tópicos têm sido revistos, tais como avanços na aplicação dos exames de imagem; avanços e impacto da investigação etiológica, particularmente da etiologia viral e de germes atípicos em

Endereço para correspondência:

Ricardo de Amorim Corrêa. Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802, Vila Paris, CEP 30380-790, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9255. E-mail: racorrea9@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

subgrupos de pacientes; estratificação de risco à admissão; escores prognósticos evolutivos; papel dos biomarcadores no manejo terapêutico; recomendações da antibioticoterapia e sua duração; e recomendações quanto à vacinação anti-influenza e antipneumocócica.

MÉTODOS

Os autores definiram em consenso tópicos específicos a serem abordados de acordo com publicações relevantes na literatura a respeito da PAC com relação a exames de imagem, investigação etiológica, estratificação de risco à admissão e de escores prognósticos evolutivos, uso de biomarcadores, recomendações da antibioticoterapia e de sua duração e prevenção por vacinas. Para revisar esses tópicos, a Comissão de Infecções Respiratórias da SBPT reuniu 13 membros com reconhecida experiência em PAC no Brasil que definiram 12 questões envolvendo os tópicos previamente definidos. As questões foram distribuídas entre os autores, os quais realizaram uma revisão de forma não sistemática da literatura, porém priorizando as principais publicações nas áreas específicas, incluindo artigos originais, artigos de revisão e revisões sistemáticas. Todos os participantes tiveram a oportunidade de revisar e opinar sobre todas as questões, obtendo-se um documento que foi aprovado por todos ao final do processo.

RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DE MÉTODOS DE IMAGEM NA PAC

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax, em associação com a anamnese e o exame físico, faz parte da tríade propedêutica clássica para PAC, sendo recomendada sua realização de rotina, quando disponível, nas incidências posteroanterior e perfil. Além da contribuição ao diagnóstico, a radiografia de tórax permite ainda avaliar a extensão das lesões, detectar complicações e auxiliar no diagnóstico diferencial.⁽⁶⁾

Não obstante a existência de inúmeras diretrizes, não há consenso nas recomendações a respeito do manejo da PAC na atenção primária, especialmente no que tange à realização de exames complementares, muitas vezes não disponíveis de imediato. Nesta instância, quando o clínico está seguro do diagnóstico, a realização da radiografia de tórax não é necessária para dar início ao tratamento, e os antimicrobianos podem ser prescritos adequadamente. Entretanto, menos de 40% dos médicos são capazes de diagnosticar pneumonias com base somente no exame físico. Dentro desse contexto, a radiografia deveria ser obrigatória para pacientes com suspeita de PAC.⁽⁷⁾ A radiografia de tórax está recomendada também quando há dúvida quanto ao diagnóstico ou necessidade de diagnóstico diferencial com câncer de pulmão, assim como quando, durante o seguimento do tratamento, a resposta clínica for insatisfatória. A realização da radiografia de tórax está recomendada para todos os pacientes admitidos ao hospital.^(8,9)

Ultrassonografia do tórax

A ultrassonografia de tórax (UST) apresenta maior sensibilidade e maior acurácia do que a radiografia de tórax na identificação de alterações parenquimatosas. Os principais achados ultrassonográficos na PAC são consolidações, padrão intersticial focal, lesões subpleurais e anormalidades na linha pleural. A especificidade para consolidações é de 100%, enquanto a radiografia de tórax alcança somente 94% de sensibilidade nesse tipo de alteração.⁽¹⁰⁾

A ultrassonografia à beira do leito realizada por clínicos no serviço de emergência médica apresenta uma sensibilidade de 95% contra 60% da radiografia de tórax e um valor preditivo negativo de 67% contra 25% da radiografia para PAC. A especificidade é semelhante para os dois métodos diagnósticos.^(11,12)

Nas mãos de especialistas em ultrassonografia a sensibilidade do método alcança 94% e a especificidade 96%. Entretanto, o rendimento do método realizado por clínicos nos serviços de emergência médica necessita ainda de melhor avaliação e evidências mais robustas. Deve-se ressaltar a sua utilidade em gestantes e em indivíduos restritos ao leito, onde a qualidade da radiografia é inferior à desejada. Adicionalmente, a UST apresenta alto rendimento na detecção de complicações como o derrame pleural, além de permitir a visualização de loculações na cavidade. A orientação para punção de derrame pleural (loculado ou não) constitui uma das indicações do uso da UST.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Dessa forma, a necessidade de treinamento específico no método assim como a sua indisponibilidade na atenção primária e em muitas unidades de saúde do Brasil restringem seu uso, atualmente, a centros de maior complexidade.

TC de tórax

A TC de tórax é o método mais sensível na identificação de acometimento infeccioso do parênquima pulmonar, em que pese a seu alto custo e alta exposição à radiação.⁽¹⁷⁾

Trata-se de exame útil principalmente nos casos em que a acurácia da radiografia de tórax e da UST é baixa, como em pacientes obesos, imunossuprimidos e indivíduos com alterações radiológicas prévias. Além disso, a TC de tórax está indicada na suspeita de infecções fúngicas e para auxiliar na exclusão de outros diagnósticos em casos selecionados. A utilização de TC, empregada em pacientes com suspeita de PAC na unidade de emergência em um estudo, proporcionou 16% de diagnósticos ou achados alternativos, como tromboembolismo pulmonar e neoplasias, e, em 8% deles, houve diagnóstico de tuberculose pulmonar.⁽¹⁸⁾ Outros autores demonstraram mais recentemente que o emprego da TC aumenta a taxa de diagnósticos em pacientes com PAC e radiografia de tórax normal, mas também pode não confirmar a doença em pacientes com radiografia com opacidades, o que permitiria a descontinuação de antibióticos em um proporção significativa de casos.^(19,20)

Em função da alta exposição radiológica pela TC, alguns autores têm sugerido o uso da UST como teste auxiliar intermediário antes do uso da TC no diagnóstico em casos difíceis de diagnosticar.⁽²¹⁾

Ressalta-se ainda a importância da TC de tórax para a avaliação de complicações da PAC, como abscesso de pulmão e derrame pleural loculado, e a investigação de motivos da falta de resposta clínica ao tratamento.^(22,23)

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DA PAC AMBULATORIAL E EM INTERNADOS: QUAIS AS RECOMENDAÇÕES?

Embora possa haver resposta inadequada a alguns tratamentos empíricos, a realização de testes etiológicos não é necessária nos casos de pacientes com PAC não grave com tratamento ambulatorial. Assim, permanecem as recomendações para a realização de exames que busquem a etiologia somente para pacientes com PAC grave ou não respondedora à terapia empírica inicial, bem como nos internados em UTI.

Na seleção dos testes a serem realizados, deve-se levar em conta a idade do paciente, a presença de comorbidades, a gravidade da doença e o tratamento anti-infeccioso prévio.⁽²⁴⁾

O desenvolvimento de novos métodos para a identificação microbiológica em geral, e da PAC em particular, ampliou a chance de escolher adequadamente o espectro do antibiótico a ser utilizado no tratamento da pneumonia. Destacam-se tanto métodos radiológicos, como a UST, assim como microbiológicos, a saber Multiplex PCR⁽²⁵⁾ e *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*, uma metodologia promissora para a identificação rápida de patógenos,⁽²⁶⁾ dentre outros.

Em relação aos exames microbiológicos, o exame direto e a cultura de amostras de escarro (ou de aspirado nasotraqueal para os que não conseguem expectorar) devem obedecer os critérios de qualidade da amostra, isto é, menos de 10 células epiteliais e mais de 25 leucócitos por campo examinado. Além disso, devem-se respeitar as normas técnicas de coleta, transporte e análise de amostras biológicas para esses testes microbiológicos.⁽²⁷⁾

Num estudo observacional em 670 pacientes com PAC hospitalizados, obtiveram-se 478 amostras de escarro de boa qualidade de um total de 591 amostras. A especificidade foi bem superior à sensibilidade (*S. pneumoniae*: 91,5% vs. 62,5%), muito semelhante às de outros agentes bacterianos identificados. Destaca-se que o tratamento dos casos nos quais o patógeno foi identificado foi semelhante ao tratamento iniciado empiricamente.⁽²⁸⁾

Os testes de base molecular têm se mostrado mais eficientes na detecção dos agentes atípicos. O teste molecular *film array respiratory panel* é um teste multiplex, rápido (1 hora), que detecta 20 patógenos respiratórios (17 vírus e três bactérias: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella*

pertussis). Outro teste (*NxTag Respiratory Pathogen Panel*) é capaz de identificar 18 vírus, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*.⁽²⁹⁾ As recomendações para o emprego de testes moleculares na atualidade incluem: (1) teste rápido para influenza com alta acurácia; (2) teste molecular rápido para *M. tuberculosis* (factível em algumas horas); (3) teste rápido para vírus respiratórios que podem causar PAC ou infecção respiratória baixa; e (4) teste rápido para detectar patógenos atípicos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* sp. e *B. pertussis*).⁽³⁰⁾

Enfim, pacientes com PAC grave devem ser investigados etiológicamente com os exames básicos disponíveis: exame direto e cultura de escarro, bem como hemocultura, testes para detecção de antígenos urinários para *S. pneumoniae* e *Legionella* sp., testes sorológicos e eventual cultura para germes atípicos. Em casos selecionados e em um contexto clínico apropriado, culturas especiais e testes de galactomanana e 1-3-beta-glucana para fungos, assim como os mais recentes testes antigênicos ou de biologia molecular para vírus e germes atípicos, podem ser realizados, mas com pouca indicação no manejo habitual da PAC.

Em pacientes em ventilação mecânica, pacientes não respondedores à terapêutica empírica inicial ou aqueles com suspeita de agentes etiológicos menos comuns, assim como em casos que necessitem diagnóstico diferencial com doença pulmonar não infecciosa, como, por exemplo, tumores, vasculites ou doença intersticial pulmonar, pode ser necessária a coleta de amostras de forma invasiva via broncoscopia, aspiração endotraqueal, lavado broncoalveolar ou toracocentese, em casos com derrame pleural do mesmo lado da lesão.⁽⁵⁾

PAPEL DOS VÍRUS E RECOMENDAÇÕES PARA SUA INVESTIGAÇÃO NA PAC

O advento do uso dos testes moleculares na prática clínica tem sinalizado para um papel de maior relevância dos vírus como possíveis agentes etiológicos da PAC. Estudos que incluem em seu escopo de trabalho a PCR como ferramenta de diagnóstico têm detectado vírus em aproximadamente um terço dos casos de PAC em adultos,^(20,21) sendo o vírus influenza o mais comumente isolado. Além do influenza, outros agentes virais são considerados possíveis agentes etiológicos de PAC, como rinovírus, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, adenovírus e metapneumovírus.⁽³¹⁾ Musher et al. avaliaram 259 pacientes hospitalizados com PAC para a identificação dos agentes etiológicos. Quarenta e quatro vírus foram identificados em 42 pacientes, sendo rinovírus, em 26; coronavírus, em 7; parainfluenza, em 4; vírus sincicial respiratório, em 3; metapneumovírus, em 1; e influenza, em 1. Os vírus eram os únicos patógenos em 30 dos pacientes. Os autores encontraram forte evidência da ação dos vírus como agentes causais de pneumonia em 28 dos 42 pacientes.⁽³²⁾

Entretanto, há ainda incertezas sobre o real papel dos vírus na PAC pela dificuldade de se determinar se

esses agem como copatógenos ou colonizadores. Um exemplo desta afirmação está no estudo de Jartti et al, que evidenciou a presença de vírus em cerca de 30% em swabs de nasofaringe de adultos saudáveis. Entretanto, o isolamento de influenza, vírus sincicial respiratório e metapneumovirus é rara em adultos assintomáticos.⁽³³⁾

Outra possível ação dos vírus na PAC seria a promoção de prejuízos nos mecanismos de defesa das vias aéreas respiratórias superiores, facilitando o estabelecimento de um outro microrganismo nas vias aéreas inferiores; este parece ser o papel dos rinovírus e do coronavírus.^(34,35) A coparticipação dos vírus e bactérias parece se associar com um quadro clínico de PAC mais grave. Johansson et al. demonstraram que essa coinfeção se estabelecia em 20% dos casos, sendo responsável por pneumonias mais graves e com necessidade de internações mais prolongadas do que as PAC causadas por um agente bacteriano isolado.⁽³⁴⁾

As evidências desses estudos reforçam a indicação da solicitação de testes complementares, em especial os testes moleculares, como a PCR, para o diagnóstico de vírus notadamente nos casos de PAC grave.⁽³⁶⁾

SITUAÇÃO ATUAL DOS ESCORES DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PAC À ADMISSÃO E DOS ESCORES PARA A IDENTIFICAÇÃO PRECOZE DO RISCO DE NECESSIDADE DO USO DE SUPORTE VENTILATÓRIO E/OU VASOPRESSOR PARA EVITAR O DESENVOLVIMENTO DE SEPSE GRAVE OU DE FALÊNCIA TERAPÊUTICA. QUAIS AS RECOMENDAÇÕES?

Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser sempre avaliados quanto à gravidade da doença, cuidado que tem impacto direto na redução da mortalidade.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Os escores de prognóstico disponíveis dimensionam a gravidade e ajudam a prever o prognóstico da PAC, guiando a decisão quanto ao local de tratamento — ambulatorial, hospitalar ou UTI — quanto à necessidade de investigação etiológica, quanto à escolha do antibiótico e sua via de administração.^(5,37)

Os instrumentos validados incluem *Pneumonia Severity Index* (PSI); *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65 years* (CURB-65); CRB-65 (sem determinação de ureia); as diretrizes da *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) de 2007; *Systolic blood pressure, Multilobar involvement, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, and pH* (SMART-COP); e *Severe Community-Acquired Pneumonia* (SCAP) — os três últimos relacionados a pneumonia grave e internação em UTI.⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾

É importante frisar que a gravidade da doença definida pelos escores é o fator preponderante para a decisão sobre internação hospitalar; porém, outros fatores devem ser levados em consideração, como a viabilidade do uso de medicação por via oral, comorbidades associadas, fatores psicossociais e características

socioeconômicas que indiquem vulnerabilidade do indivíduo.^(5,22,44) Idealmente, a SpO₂ deve ser sempre avaliada: valores de SpO₂ inferiores a 92% devem indicar internação.^(22,47)

PSI

O PSI é composto por 20 itens que incluem características demográficas, comorbidades, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e achados do exame físico.⁽⁴¹⁾ Ele classifica os pacientes em cinco categorias, estimando a mortalidade em 30 dias e sugerindo o local de tratamento (Quadros 1 e 2). O PSI, entretanto, pode subestimar a gravidade da doença em pacientes jovens e sem doenças associadas por ponderar muito a idade e a presença de comorbidades na sua pontuação.^(22,39)

Outro ponto negativo é o uso de muitas variáveis, tornando o cálculo complexo; entretanto, esse trabalho pode ser abreviado por meio do uso de calculadoras disponíveis on-line, citando-se, como exemplos, *PSI/Pneumonia Patient Outcomes Research Team* (PORT) *Score: PSI for CAP* e *PSI Calculator*.¹

CURB-65 e CRB-65

O CURB-65 baseia-se em variáveis das quais deriva seu nome (em inglês): *Confusão mental* (escore ≤ 8, segundo o *abbreviated mental test score*)⁽⁴⁸⁾; *Ureia* > 50 mg/dl; frequência *Respiratória* > 30 ciclos/min; (*Blood pressure*): pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg; e *Idade* ≥ 65 anos (Figura 1).⁽⁴²⁾ A forma simplificada (CRB-65), sem a dosagem de ureia, é útil em ambientes nos quais exames laboratoriais não estão disponíveis, como na atenção primária (Figura 2).⁽⁴³⁾

A maior limitação desses escores é a falta de inclusão de comorbidades que podem acrescentar maior risco de complicações na PAC, como alcoolismo, insuficiência cardíaca ou hepática e neoplasias, fazendo com que seu valor preditivo negativo de mortalidade seja um pouco inferior ao do PSI.^(5,40) Entretanto, eles se qualificam pela simplicidade, aplicabilidade imediata e facilidade de uso, em ambientes hospitalares ou não.

Diretrizes da ATS/IDSA 2007

Os critérios de gravidade adotados pelo documento conjunto da ATS/IDSA⁽⁴⁴⁾ e sua versão simplificada⁽⁴⁹⁾ estão classificados como maiores e menores (Quadro 3). Na presença de um dos critérios maiores (choque séptico ou indicação de ventilação mecânica), há a indicação de admissão à UTI. Já a presença de três ou mais critérios menores também indica cuidados intensivos. Esses critérios, entretanto, não se prestam para a avaliação de pacientes ambulatoriais, motivo pelo qual o próprio documento recomenda o uso do PSI ou do CURB-65 para guiar a decisão nesses pacientes.

¹ (<https://www.mdcalc.com/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap>)

[https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-\(PSI\)-Calculator-977.html](https://www.thecalculator.co/health/Pneumonia-Severity-Index-(PSI)-Calculator-977.html)

Quadro 1. Escore de pontos utilizado no *Pneumonia Severity Index* (índice de gravidade da pneumonia).

Fatores demográficos	Escore	Achados laboratoriais e radiológicos	Escore
Idade, anos		pH < 7,35	+30
Homens	n	Ureia > 65 mg/l	+20
Mulheres	n - 10	Sódio < 130 mEq/l	+20
Procedência de asilos	+10	Glicose > 250 mg/l	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO ₂ < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+20	FR > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PAS < 90 mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35° ou > 40° C	+15
Doença renal	+10	FC ≥ 125 bpm	+10

Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; e PAS: pressão arterial sistólica.

Quadro 2. Estratificação de risco segundo o *Pneumonia Severity Index* (índice de gravidade da pneumonia).

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

Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾

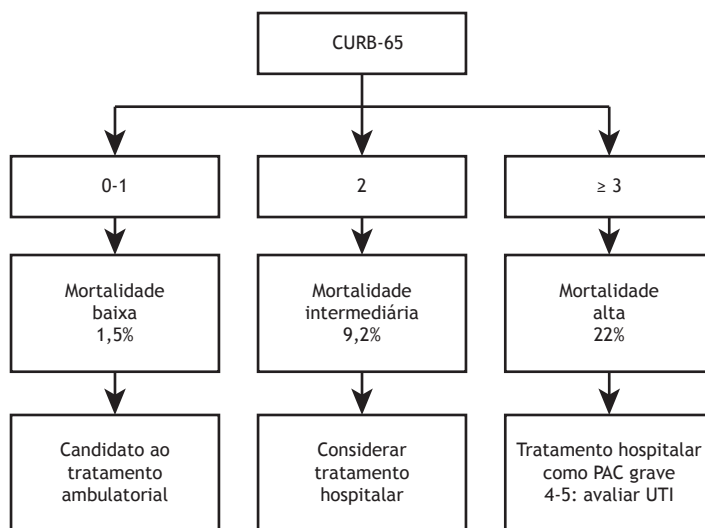


Figura 1. Escore CURB-65 e sugestões do local de tratamento de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾ CURB-65: Confusão mental; Ureia > 50 mg/dl; frequência Respiratória > 30 ciclos/min; **B**lood pressure (pressão arterial sistólica) < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos; PAC: pneumonia adquirida na comunidade.

SCAP e SMART COP

Outras ferramentas para a predição da ocorrência de PAC grave foram desenvolvidas para avaliar desfechos diversos dos riscos genéricos de morte ou de admissão à UTI. Esses desfechos incluem, além da necessidade de admissão à UTI, o desenvolvimento de sepse grave, necessidade de ventilação mecânica e risco de falência

terapêutica, no caso do SCAP, e desfechos associados de forma mais específica à necessidade do uso de suporte ventilatório mecânico invasivo ou não invasivo ou do emprego de drogas vasopressoras para suporte circulatório, no caso do SMART-COP.^(45,46)

Esses desfechos têm sido considerados marcadores mais objetivos da gravidade da PAC, tendo em vista a

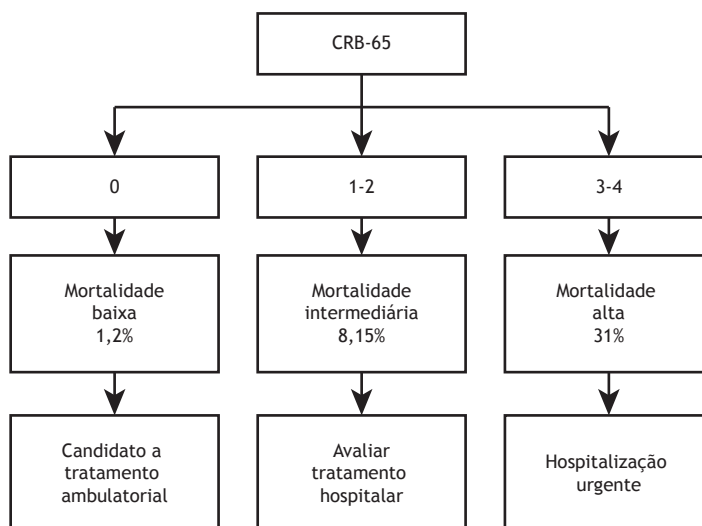


Figura 2. Escore CRB-65 e sugestões do local de tratamento de pacientes com PAC. Adaptado de Corrêa et al.⁽⁵⁾ CRB-65: C: Confusão mental; frequência Respiratória > 30 ciclos/min; **B**lood pressure (pressão arterial sistólica) < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos.

Quadro 3. Estratificação de risco segundo consenso da *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* simplificado.

Critérios maiores	
Choque séptico	Necessidade de ventilação mecânica
Critérios menores	
FR > 30 ciclos/min	Confusão mental
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	Ureia ≥ 50 mg/dl
Infiltrados multilobares	PAS < 90 mmHg

PAS: pressão arterial sistólica.

heterogeneidade de indicações e protocolos de admissão à UTI entre instituições e sistemas de saúde diversos.

SCAP

Os critérios maiores são pH < 7,30 (13 pontos) e pressão arterial sistólica < 90 mmHg (11 pontos). Os critérios menores são FR > 30 ciclos/min (9 pontos); PaO₂/FiO₂ < 250 (6 pontos); ureia > 30 mg/dl (5 pontos); alteração do nível de consciência (5 pontos); idade ≥ 80 anos (5 pontos); e presença de infiltrado radiológico multilobar ou bilateral (5 pontos).⁽⁴⁶⁾

Uma pontuação ≥ 10 pontos prediz um maior risco de uso de ventilação mecânica e necessidade de uso de droga vasoativa.

SMART-COP

Pressão arterial sistólica < 90 mmHg (2 pontos); envolvimento multilobar (1 ponto); albumina < 3,5 g/dl (1 ponto); FR ≥ 25 ciclos/min (1 ponto); FC > 125 bpm (1 ponto); confusão mental (1 ponto); SpO₂ < 93% ou PaO₂ < 70 mmHg (2 pontos); e pH < 7,30 (2 pontos).⁽⁴⁵⁾ Uma pontuação superior a 3 identificou 92% dos pacientes que necessitaram de uso de ventilação mecânica invasiva ou de drogas vasoativas na evolução da PAC.

Dessa forma, recomenda-se que o paciente com PAC seja avaliado objetivamente na sala de emergência quanto a gravidade inicial e identificação precoce do risco de evolução para desfechos graves, como necessidade de admissão à UTI, desenvolvimento de sepse grave, necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo, de suporte inotrópico ou do risco de falência terapêutica (SCAP, SMART-COP ou ATS/ISDA simplificado, embora necessitem ainda maior validação externa). Na ausência de PAC grave, ou seja, sem indicações socioeconômicas de internação, doenças associadas descompensadas, hipoxemia, impossibilidade de ingestão oral de medicamentos e presença de pelo menos 2 pontos no escore CURB-65 (ou de pelo menos 1 no escore CRB-65 ou de mais que 70 pontos no PSI), o médico assistente deve considerar o tratamento ambulatorial para pacientes com PAC.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE BIOMARCADORES NO MANEJO DA PAC

Define-se biomarcador como qualquer molécula mensurável que sirva para auxiliar no diagnóstico ou na estimativa de prognóstico dos pacientes portadores de alguma condição clínica. Como a PAC é uma condição com intensa atividade inflamatória, vários estudos avaliaram diversos biomarcadores nos últimos anos (proteína C reativa, procalcitonina, proadrenomedulina, lactato, peptídeo atrial natriurético, D-dímeros, cortisol, dentre outros), sendo os mais estudados a proteína C reativa e a procalcitonina. A procalcitonina é produzida em grande quantidade pelas células parenquimatosas em resposta a toxinas bacterianas e citocinas pró-inflamatórias, mas é pouco produzida na presença de infecções virais. Os níveis de procalcitonina se elevam dentro de 2 h após o estímulo bacteriano, mais rapidamente do que a elevação da proteína C

reativa, sendo ainda mais específica para infecções bacterianas, uma vez que a proteína C reativa se eleva em qualquer processo inflamatório.^(50,51)

A proteína C reativa é secretada pelas células hepáticas em resposta à elevação das interleucinas 6, 1 β e TNF- α . Outras fontes da proteína C reativa reconhecidas são os linfócitos, monócitos, neurônios e placas ateroscleróticas. O pico da proteína C reativa ocorre ao redor de 48 h após o estímulo agressor, e a meia vida plasmática é ao redor de 19 h tanto na saúde como na doença. Müller et al.⁽⁵²⁾ demonstraram uma melhora significativa na acurácia diagnóstica quando acrescentaram a dosagem de procalcitonina e proteína C reativa aos sinais e sintomas clínicos nos pacientes com suspeita de PAC atendidos na assistência primária e na emergência. Esses biomarcadores apresentaram melhor desempenho do que a elevação do número de leucócitos e temperatura, auxiliando também a diferenciar pacientes com e sem bacteremia. A área sob a curva dos sinais clínicos e sintomas isolados foi 0,79 (IC95%: 0,75-0,83) e, adicionando procalcitonina e proteína C reativa ultrassensível, ela foi 0,92 (IC95%: 0,89-0,94; $p < 0,001$). Um estudo recente avaliou o valor de quatro biomarcadores e três escalas de gravidade para prever a mortalidade em 28 dias de pacientes com PAC atendidos na emergência.⁽⁵³⁾ Os resultados mostraram que a procalcitonina foi o melhor biomarcador isolado para prever a mortalidade. Os modelos que combinaram a procalcitonina e/ou proteína C reativa com o PSI demonstraram melhor resultado do que o PSI isolado.⁽⁵³⁾ Recentemente, um estudo demonstrou que se a procalcitonina não cai 50% do seu nível no terceiro dia de tratamento e permanece acima de 75 mg/l, há maior risco de morte em 30 dias.⁽⁵⁴⁾ Um estudo com 191 pacientes com PAC internados em UTI mostrou que aqueles 66 pacientes com rápido declínio da procalcitonina tiveram mortalidade de 4,8%; 81 com declínio lento tiveram 17,3% de mortalidade; e 44 sem redução

na procalcitonina tiveram mortalidade de 36,4%.⁽⁵⁵⁾ Dessa forma, baseado nesses estudos, pode-se utilizar a procalcitonina como auxílio ao diagnóstico da PAC, assim como a procalcitonina e/ou proteína C reativa podem ser utilizadas na avaliação da resposta ao tratamento. É importante salientar que o uso dos biomarcadores deve ser complementar à avaliação clínica e não ser tomado como um critério isolado para estabelecer ou modificar a conduta terapêutica (Quadro 4 e Figura 3).

Uma meta-análise recém atualizada com 50 ensaios clínicos, incluindo dados de 12 países, demonstrou que o uso da procalcitonina como guia para o início e a duração do tratamento antibiótico resultou em menor risco de mortalidade, menor consumo de antibióticos e menor risco de efeitos colaterais relacionados aos antibióticos.⁽⁵⁶⁾ Esses resultados foram semelhantes para qualquer tipo de infecção do trato respiratório inferior. É importante salientar que, quando o antibiótico foi suspenso baseado na queda da dosagem da procalcitonina, a falha de tratamento foi semelhante à do grupo que não utilizou a procalcitonina para guiar a suspensão do antibiótico.^(56,57)

ANTIBIOTICOTERAPIA NA PAC: RECOMENDAÇÕES PARA USO DE MONOTERAPIA E TERAPIA COMBINADA

Tratamento de pacientes ambulatoriais

O tratamento antibiótico inicial é definido de forma empírica devido à impossibilidade de se obterem resultados microbiológicos logo após o diagnóstico da PAC, o que permitiria escolher antibióticos dirigidos a agentes específicos. A escolha do antibiótico deve levar em consideração: 1) patógeno mais provável no local de aquisição da doença; 2) fatores de risco individuais; 3) presença de doenças associadas; e

Quadro 4. Vantagens e desvantagens do uso de biomarcadores em doenças infecciosas.

Vantagens
Fornecer informações que são específicas para infecções que necessitam antibióticos
Níveis elevados nas infecções bacterianas e baixo nas infecções virais
Níveis se elevam rapidamente nas infecções bacterianas
Resposta não depende do organismo
Níveis podem estar alterados no início da doença, antes das anormalidades clínicas e radiológicas
Podem auxiliar na definição do prognóstico
Aumentam o rendimento dos escores de gravidade
Auxiliam a monitoração da resposta terapêutica
Podem ser mais específicos do que as manifestações clínicas
Podem auxiliar para reduzir o uso de antibióticos sem consequências adversas.
Desvantagens
Resultados podem ser conflitantes com a avaliação clínica cuidadosa
Uso prévio de antibióticos pode reduzir níveis rapidamente e dar achados falso-negativos
Pode não diferenciar patógenos atípicos de pneumonia viral
Nem sempre reconhece infecção bacteriana complicando influenza
Não distingue pneumonia aspirativa química de aspiração bacteriana secundária

Adaptado de Müller et al.⁽⁵²⁾

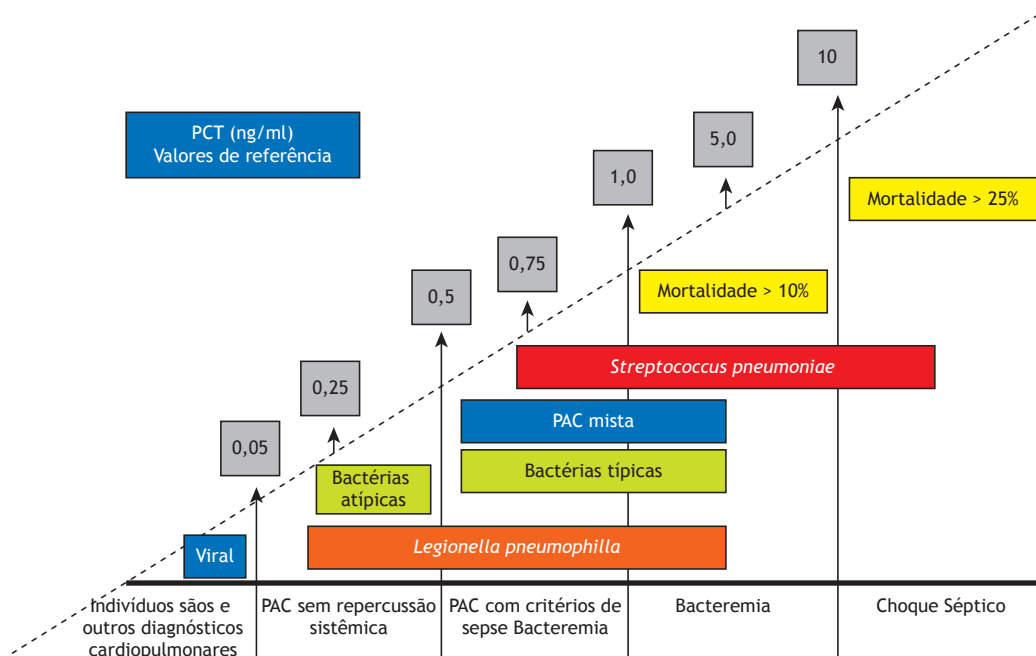


Figura 3. Valores séricos de procalcitonina (PCT) em relação à pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Adaptado de Julián-Jiménez et al.⁽⁵⁷⁾

4) fatores epidemiológicos, como viagens recentes, alergias e relação custo-eficácia.

A cobertura antibiótica para patógenos atípicos nos casos de PAC de menor gravidade ainda é controversa, e vários estudos não mostraram vantagens com essa conduta. Um estudo cruzado comparando o uso de betalactâmicos vs. betalactâmicos mais macrolídeos vs. novas fluoroquinolonas ativas contra germes respiratórios (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino) demonstrou a falta de inferioridade na mortalidade em 90 dias com os betalactâmicos isoladamente em comparação aos outros regimes antibióticos em PAC não grave.⁽⁵⁸⁾

As recomendações norte-americanas, europeias, britânicas e latino-americanas diferem quanto ao tratamento dos casos ambulatoriais. As orientações britânicas, europeias e da Associação Latinoamericana do Tórax colocam menos importância nos patógenos atípicos para os casos menos graves e não recomendam a sua cobertura inicialmente. Recomendações britânicas e europeias promovem a amoxicilina como tratamento de primeira escolha, reservando os macrolídeos como droga alternativa.⁽⁵⁹⁻⁶²⁾

As orientações norte-americanas de 2007 defendem o tratamento de patógenos atípicos e pneumococos e sugerem macrolídeos ou doxiciclina quando não há suspeita de resistência aos antibióticos.⁽⁴⁴⁾ Um estudo retrospectivo de coorte realizado entre 2011 e 2015 com pacientes que receberam monoterapia em PAC ambulatorial mostrou que 22,1% dos pacientes necessitaram tratamento adicional.⁽⁶³⁾ Isso ocorreu em pacientes mais velhos, mulheres e pacientes com comorbidades. Betalactâmicos foram mais associados à falência terapêutica (25,7%), seguidos por macrolídeos

(22,9%), tetraciclina (22,5%) e novas fluoroquinolonas (20,8%).⁽⁶³⁾ Em nosso meio, os dados mais recentes apontam que a resistência à penicilina do pneumococo não deve ser uma preocupação para os casos menos graves de PAC.⁽⁶⁴⁾

A proposta do grupo executivo da presente recomendação é o uso de monoterapia com β-lactâmico ou macrolídeos para os pacientes ambulatoriais, sem comorbidades, nenhum uso recente de antibióticos, sem fatores de risco para resistência e sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas (Quadro 5).

Para esses casos sugere-se evitar o uso das fluoroquinolonas devido ao recente alerta da agência norte-americana *Food and Drug Administration* sobre o potencial risco de efeitos colaterais graves.⁽⁶⁵⁾ Essas drogas devem ser reservadas para pacientes com fatores de risco, doença mais grave ou quando não houver outra opção de tratamento, situações essas em que os benefícios superariam os potenciais riscos. Quanto aos macrolídeos, a azitromicina é mais efetiva *in vitro* contra a maioria das cepas de *Haemophilus influenzae* do que a claritromicina e, por isso, deveria ser preferida nos pacientes com DPOC.^(44,66)

Os riscos de infecção por agentes patogênicos resistentes e de falência terapêutica são maiores quando há história de uso de um antibiótico nos três meses anteriores, quando os pacientes vêm de regiões onde a taxa local de resistência aos macrolídeos é superior a 25% — o que ocorre, por exemplo, nos EUA e em alguns outros países — e presença de doenças associadas (DPOC, doença hepática ou renal, câncer, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, alcoolismo ou imunossupressão). Para esses casos específicos,

Quadro 5. Tratamento antibiótico empírico para pneumonia adquirida na comunidade.

Tratamento de pacientes ambulatoriais	Duração, dias
Sem comorbidades, sem uso recente de antibióticos, sem fator de risco para resistência, sem contraindicação ou história de alergia a essas drogas	
Amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico ou macrolídeos: azitromicina ou claritromicina	7 3-5 7
Com fatores de risco, doença mais grave, uso recente de antibióticos	
B-lactâmico + macrolídeo	5-7
Em caso de alergia a B-lactâmicos/macrolídeos	
Moxifloxacino ou levofloxacino ou gemifloxacino	5-7
Tratamento de pacientes internados em enfermaria	
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou	7-10
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou amoxicilina + ácido clavulânico ou	7-10
Levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino em monoterapia	5-7
Tratamento de pacientes internados em UTI	
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam + um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou	7-14
Cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) + quinolona respiratória	
Terapia alvo-específica	
Pneumococo resistente à penicilina	
Não grave: B-lactâmico em alta dose (amoxicilina 3 g/dia ou amoxicilina + ácido clavulânico 4 g/dia; alternativas: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina) + macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória	5-7
Grave: ceftriaxona, cefotaxima, cefepima ou ceftarolina	7-10
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina: adquirida na comunidade	
Clindamicina ou linezolida ou vancomicina	7-21
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	
Linezolida ou vancomicina	7-21
Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido	
Ertapenem	7-14
<i>Pseudomonas</i> spp.	
Fluoroquinolonas antipseudomonas, piperacilina/tazobactam, meropenem, polimixina B (monoterapia ou terapia combinada)	10-14
Pacientes com suspeita de pneumonia aspirativa	
Pneumonia aspirativa: quinolonas ou cefalosporina de 3ª geração	7-10
Aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia necrosante, abscesso pulmonar ou doença periodontal grave:	
B-lactâmico + inibidor de betalactamase, piperacilina-tazobactam, clindamicina ou moxifloxacina	7-21

recomenda-se para o tratamento ambulatorial da PAC associar macrolídeos a um β-lactâmico ou realizar monoterapia com uma fluoroquinolona respiratória por pelo menos 5 dias.

Tratamento de pacientes internados em enfermarias

A monoterapia com o uso de uma fluoroquinolona respiratória isolada (levofloxacino, moxifloxacino ou gemifloxacino) ou a associação de um β-lactâmico a um macrolídeo têm sido recomendadas por diretrizes para o tratamento de pacientes com PAC internados em enfermarias devido a boa cobertura e bons resultados nas infecções causadas por *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *Legionella* sp.^(29,51,54) As fluoroquinolonas respiratórias apresentam ampla cobertura microbiológica,

comodidade posológica e facilidade na mudança de terapia parenteral para oral. Entretanto, seu uso excessivo pode induzir o aparecimento subsequente de organismos multirresistentes entre os pacientes tratados, fato também observado com β-lactâmicos.⁽⁶⁷⁾ Vale ressaltar que o ciprofloxacino, embora seja uma fluoroquinolona de segunda geração, não está recomendado para o tratamento da PAC por germes comunitários por carecer de ação contra o pneumococo e outros organismos Gram positivos. Nesses casos, a monoterapia com macrolídeos não está indicada em nosso meio devido à alta prevalência de resistência do *S. pneumoniae* a esta classe de antibióticos. Segundo dados de um levantamento de 2014, na faixa etária de 5 a 49 anos, foi encontrada resistência pneumocócica à eritromicina em 16,9% dos casos e cepas sensíveis em 83,1%, de um total de 425 amostras. Entre pacientes

com mais de 50 anos, a resistência encontrada foi de 13,6% de um total de 418 amostras. No total de 986 amostras, abrangendo todas as faixas etárias (de menos de 12 meses a mais de 60 anos), a resistência à eritromicina encontrada em relação a *S. pneumoniae* foi de 17,2%.⁽⁶⁴⁾

Debate-se na literatura atual sobre a real necessidade de se cobrir especificamente os germes atípicos. Estudos que investigaram essa indicação demonstram que, no caso de *Legionella* sp., sua incidência em PAC não grave foi baixa, de maneira que a monoterapia com um β-lactâmico não foi inferior à combinação de β-lactâmico com macrolídeo ou monoterapia com fluoroquinolona.^(68,69) O resultado da investigação ocorreu apenas no ajuste de dose quando *Legionella* sp. foi encontrada.^(68,69) Estudos comparativos de terapias com um β-lactâmico associado a um macrolídeo com fluoroquinolona como monoterapia não mostraram diferenças na mortalidade em 90 dias, tempo de hospitalização e prescrição do antibiótico por via oral.^(67,69,70)

A recomendação atual é o emprego de β-lactâmico associado a um macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória isolada. Um β-lactâmico isolado pode ser usado se houver exclusão confirmada de *Legionella* sp. (Quadro 5).

Tratamento de pacientes internados em UTI

Na PAC grave, estudos avaliando a terapia combinada têm demonstrado resultados favoráveis em relação a diversos desfechos clínicos. Um grande estudo observacional com pacientes com PAC grave (N = 956) comparou monoterapia e terapia combinada (dois antibióticos) na mortalidade precoce (60 dias). Na análise multivariada, a mortalidade de 60 dias não foi significativamente diferente entre a terapia dupla e a monoterapia (razão de risco [RR]: 1,14; IC95%: 0,86-1,50; p = 0,37).⁽⁷¹⁾ Por outro lado, a terapia combinada aumentou as chances de a terapia antibiótica inicial ser adequada, definida como um ou mais antibióticos ativos in vitro contra os microrganismos identificados ou, na ausência deste dado, tratamento iniciado no momento da admissão à UTI e sem necessidade de ajuste após 48 h. A terapia inicial adequada por sua vez se associou de forma independente com melhor sobrevida na coorte geral (RR: 0,63; IC95%: 0,42-0,94; p = 0,02).⁽⁷¹⁾ Um estudo observacional⁽⁷²⁾ analisou o impacto sobre a mortalidade da terapia combinada com pelo menos dois antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação, comparando-o ao da monoterapia e de outras combinações de antimicrobianos em pacientes com sepse grave ou choque séptico admitidos em UTI. Dentre 1.022 pacientes com infecção adquirida na comunidade, 362 tinham PAC. A taxa de mortalidade foi significativamente menor em pacientes tratados com terapia combinada utilizando diferentes classes de antibióticos do que nos que receberam monoterapia ou outras combinações de antimicrobianos (34% vs. 40%; p = 0,042).⁽⁷²⁾ Em um estudo caso-controle, a mudança de prescrição e administração de antibioticoterapia em

favor da terapia combinada (macrolídeo associado a β-lactâmico) e, ao mesmo tempo, sua administração mais precoce, associou-se a uma redução de 15% na mortalidade por pneumonia pneumocócica em pacientes admitidos em UTI.⁽⁷³⁾ Um resultado similar foi observado quando se fez estudo com metodologia semelhante em pacientes de UTI com PAC causada por agentes etiológicos variados, excluindo-se o pneumococo.⁽⁷⁴⁾

Um estudo observacional prospectivo⁽⁷⁵⁾ que incluiu 218 pacientes com PAC e intubados (75,7% em choque séptico ou com sepse grave) identificou, após uma análise estatística ajustada por gravidade, que o uso de macrolídeos se associou a uma menor mortalidade na UTI (RR: 0,48; IC95%: 0,23-0,97; p = 0,04) quando comparado ao uso de fluoroquinolonas. Na análise isolada dos pacientes com sepse grave e choque séptico (n = 92), obtiveram-se resultados similares (RR: 0,44; IC95%: 0,20-0,95; p = 0,03).⁽⁷⁵⁾ Em uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo quase 10 mil pacientes com PAC grave, o uso de macrolídeos associou-se a uma redução relativa de 18% e uma redução absoluta de 3% na mortalidade em comparação com terapias sem macrolídeos no esquema de tratamento.⁽⁷⁶⁾ A terapia com dois antibióticos envolvendo a associação entre β-lactâmicos e macrolídeos foi superior à associação β-lactâmico com quinolonas em uma revisão sistemática e meta-análise, mas estudos randomizados devem ser realizados para a confirmação desses resultados devido ao alto risco de vieses metodológicos entre os estudos analisados.⁽⁷⁷⁾

Diante disto, a terapia combinada deve ser recomendada para pacientes com PAC grave com indicação de admissão em UTI por reduzir a mortalidade. A administração dos antibióticos deve ser a mais precoce possível e deve incluir preferencialmente um macrolídeo e um β-lactâmico, ambos por via endovenosa.

Excetuando-se cenários clínicos que indiquem alta probabilidade de germes específicos como agentes causadores (ver Antibioticoterapia na PAC: recomendações para uso de monoterapia e terapia combinada), as sugestões para a antibioticoterapia inicial na PAC grave são descritas no Quadros 5 e 6.

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ALVO-ESPECÍFICA DE GERMES EM PACIENTES DE RISCO DE BACTÉRIAS BASTONETES GRAM NEGATIVAS, STAPHYLOCOCCUS AUREUS E OUTROS GERMES POTENCIALMENTE RESISTENTES NA COMUNIDADE

O reconhecimento de fatores de risco para os principais agentes etiológicos da PAC auxilia na definição da melhor terapêutica a ser utilizada, principalmente na época de disseminação de bactérias resistentes na comunidade. Atualmente podemos definir os agentes etiológicos bacterianos como patógenos padrão — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *Streptococcus* sp. Grupo A, *Legionella* sp., *Chlamydomphila* sp. e *Moraxella catarrhalis*,^(78,79) — assim como patógenos multirresistentes — *community-acquired*

methicillin-resistant S. aureus (CA-MRSA, *S. aureus* adquirida na comunidade e resistente a metilina) e pneumococo resistente à penicilina.^(80,81)

As pneumonias por patógenos padrão têm como fatores de risco a idade, a exposição ocupacional e a presença de comorbidades, como ocorre na doença invasiva pneumocócica pulmonar, comum em pacientes com doenças respiratórias crônicas, diabetes, cardiopatias e imunodepressão.⁽⁸²⁾ As pneumonias por patógenos multirresistentes dependem principalmente da epidemiologia local. O CA-MRSA ainda tem como apresentação típica pneumonia necrosante de rápida evolução, podendo estar associado à lesão cutânea ou à prática de esportes coletivos em pacientes hígidos.⁽⁸¹⁾

Recentemente, um novo grupo de bactérias multirresistentes tem sido associado a PAC em pacientes com contato prévio com um serviço de assistência à saúde, como serviços de assistência domiciliar, de diálise, serviços ambulatoriais de cuidado de feridas crônicas e casas de repouso. Nesses pacientes, MRSA, enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido e *Pseudomonas* sp. multirresistentes têm sido agentes frequentes de pneumonia, mesmo depois de longos períodos sem internação hospitalar, apenas pelo fato de os pacientes permanecerem colonizados.⁽⁸³⁾ São fatores de risco para infecções por essas bactérias: internação hospitalar em até 90 dias antes do episódio de pneumonia, uso prévio de antibióticos há 90 dias, imunossupressão, uso de bloqueador gástrico, alimentação enteral, hemodiálise e colonização intestinal prévia por bactéria multirresistente ou MRSA nasal.⁽⁸⁴⁾

Diferentemente da terapia de primeira linha para PAC, que se baseia em fatores regionais, como a incidência local de patógenos padrão e fatores de gravidade do paciente,^(69,85) na terapia alvo-específica, os fatores de risco e a prevalência local de microrganismos resistentes são avaliados como direcionadores da terapêutica. No Brasil, há poucas publicações sobre a epidemiologia de bactérias multirresistentes em trato respiratório. Dados de um informe regional revelaram uma média de sensibilidade à penicilina de 93% para isolados respiratórios, tendo sido observado um aumento de circulação do sorotipo 19A em adultos, o qual apresentou sensibilidade à penicilina de apenas 50%.⁽⁶⁴⁾ No mesmo relatório, está descrita uma média de sensibilidade de 95% à ceftriaxona, de 83% à eritromicina, de 66% ao sulfametoxazol/trimetoprim e de 99% ao cloranfenicol.⁽⁶⁴⁾

Para CA-MRSA, os dados nacionais são raros, sendo que os fatores de risco devem ser considerados, como ocorre para os patógenos multirresistentes associados a serviços em saúde. Os medicamentos de escolha para o tratamento são aqueles que inibem a produção de toxina: clindamicina, linezolida ou vancomicina, que podem ser utilizados em monoterapia, associados entre si (linezolida e clindamicina ou vancomicina e clindamicina) ou à rifampicina no caso de cepas resistentes ou de dificuldade de penetração em tecido necrótico.^(86,87)

O tratamento de pneumococo resistente à penicilina é realizado com cefalosporinas, podendo ser utilizadas ceftriaxona, cefotaxima e cefepima.⁽⁶³⁾ Recentemente, um estudo com uma nova cefalosporina, a ceftarolina, demonstrou sua superioridade ao uso de ceftriaxona para o tratamento de pneumonia por pneumococo.⁽⁸⁸⁾ Em quadros de infecção não grave, em que a monoterapia oral é uma escolha, o uso de cefuroxima e ampicilina/sulbactam têm sido opções seguras em locais com baixa resistência a β -lactâmicos, bem como fluoroquinolonas, já que a resistência é rara em pneumococos.⁽⁸⁹⁾ Nos casos de CA-MRSA, o objetivo é suprimir a produção de toxina, e o tratamento de escolha é clindamicina, sulfametoxazol/trimetoprim ou linezolida. Deve ser considerado o potencial de indução de resistência pela clindamicina em infecções de alto inóculo via efluxo ou por alterações ribossômicas.⁽⁹⁰⁾ Um ensaio de difusão em disco de antibióticos (D-test) identificou resistência indutível à clindamicina em isolados de *S. aureus* resistentes à eritromicina e susceptíveis à clindamicina.⁽⁹¹⁾ Para MRSA, a linezolida tem-se mostrado superior ao tratamento com vancomicina em infecções graves, principalmente em pacientes em UTI. Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido podem ser tratadas em regime ambulatorial com ertapenem, devido a sua posologia de dose única diária, via intramuscular ou endovenosa, possibilitando sua aplicação em regime de hospital-dia. Espécies de *Pseudomonas* sp. resistentes têm sido tratadas com fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, meropenem ou polimixina B, em monoterapia ou terapia combinada (Quadro 6).^(92,93)

DURAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA PARA PACIENTES AMBULATORIAIS E INTERNADOS COM PAC

A duração ideal da antibioticoterapia no tratamento da PAC não está ainda definitivamente estabelecida. A antibioticoterapia de curta duração parece ser a mais apropriada, uma vez que proporcione menor exposição do paciente à ação de antibióticos, reduza a ocorrência de efeitos adversos, diminua o desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos, melhore a adesão dos pacientes e possa minimizar o tempo de internação e os custos financeiros.⁽⁹⁴⁾ Adicionalmente, tratamentos muito longos favorecem o desenvolvimento de resistência bacteriana e a ocorrência de efeitos adversos potencialmente graves, como infecções por *Clostridium difficile*.⁽⁹⁵⁾ No entanto, o tratamento curto deve ser tão eficaz quanto os tratamentos mais longos no que diz respeito às taxas de mortalidade, complicações e recorrência da doença.

As recomendações sobre o tempo ideal de antibioticoterapia têm se modificado ao longo do tempo, havendo discrepâncias entre diretrizes a esse respeito (Tabela 1).

Quadro 6. Posologia e vias de administração de antibióticos utilizáveis no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Fármaco	Via	Dose	Intervalo, h
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	875/125 mg	8
Amoxicilina/ácido clavulânico	Oral	2.000/135 mg	12
Amoxicilina/ácido clavulânico	Intravenosa	1.000-2.000/200 mg	8-12
Ampicilina/sulbactam	Intravenosa	1,5/3,0 g	6-8
Azitromicina	Oral-intravenosa	500 mg	24
Cefepima	Intravenosa	2 g	12
Cefotaxima	Intravenosa	1-2 g	8
Ceftarolina	Intravenosa	600 mg	12
Ceftriaxona	Intravenosa	1 g	12
Ciprofloxacino	Oral	500-750 mg	12
Ciprofloxacino	Intravenosa	400 mg	8-12
Claritromicina	Oral	500 mg	12
Claritromicina liberação prolongada	Oral	1.000 mg	24
Claritromicina	Intravenosa	500 mg	12
Clindamicina	Oral	600 mg	12
Clindamicina	Intravenosa	600 mg	8
Ertapenem	Intravenosa	1 g	24
Imipenem	Intravenosa	1 g	8
Levofloxacino	Oral	500-750 mg	24
Levofloxacino	Intravenosa	750 mg	24
Linezolida	Oral-intravenosa	600 mg	12
Meropenem	Intravenosa	1 g	8
Moxifloxacino	Oral	400 mg	24
Piperacilina-tazobactam	Intravenosa	4 g/0,5 g	6-8
Vancomicina	Intravenosa	500 mg/1.000 mg	6/12

Observação: Em caso de infecção causada por um microrganismo com concentração inibitória mínima > 0,5 mg/l, é conveniente administrar o antimicrobiano a cada 8 h para evitar a seleção de cepas resistentes.

A duração do tratamento, suficiente para garantir sucesso no tratamento da PAC (considerando como principal desfecho a mortalidade, mas também efeitos adversos e falência do tratamento), pode ser diferente conforme a gravidade da PAC, segundo os escores de gravidade atualmente disponíveis. Tratamentos de 5 a 7 dias parecem ser suficientes na maior parte das vezes, especialmente em infecções não graves.

Segundo uma meta-análise que avaliou a eficácia dos esquemas de curta duração (inferiores a 7 dias) em pacientes adultos com PAC de leve a moderada gravidade, envolvendo 2.796 pacientes em 15 estudos selecionados, não houve menor desempenho dos tratamentos mais curtos em relação aos esquemas tradicionais.⁽⁹⁵⁾ Outra meta-análise investigou a eficácia e a segurança de tratamentos curtos (iguais ou inferiores a 7 dias) vs. tratamentos longos (com 2 ou mais dias de diferença) para PAC, com o mesmo antibiótico e posologia.⁽⁹⁴⁾ Foram incluídos cinco estudos randomizados e controlados em adultos envolvendo pacientes de gravidade leve a moderada. Não foram encontradas diferenças entre tratamentos de curta (3 a 7 dias) e de longa duração (7 a 10 dias) em relação ao sucesso clínico (N = 1.095 pacientes; OR = 0,89; IC95%: 0,74-1,07), à melhora microbiológica, às taxas de recaída e de mortalidade e aos efeitos adversos.⁽⁹⁴⁾

O documento do Instituto Nacional de Saúde Britânico, publicado em 2014, recomenda que o tempo de tratamento seja definido pela gravidade da pneumonia, e não pelos agentes etiológicos *per se* ou pelo antibiótico escolhido.⁽⁶⁰⁾ Dessa forma, para PAC de baixa gravidade, a monoterapia por 5 dias parece ser o suficiente; o seu prolongamento deve ser considerado no caso de os sintomas não melhorarem após 3 dias de tratamento. Já para a PAC de moderada a alta gravidade, o documento recomenda que um tratamento de 7 a 10 dias deva ser suficiente, segundo consenso das opiniões do grupo de trabalho, uma vez que a evidência disponível advém da análise de um subgrupo de pacientes de apenas um estudo.⁽⁹⁶⁾

Estratégias e procedimentos visando abreviar o tempo de antibioticoterapia têm sido testados comparando-se tratamentos mais curtos e longos em relação à eficácia. Murray et al.⁽⁹⁷⁾ avaliaram o impacto de uma intervenção multidisciplinar com o objetivo de reduzir o tempo de antibioticoterapia: a partir da classificação da gravidade estabelecida pelo CURB-65, uma data para seu término era definida. Por ocasião daquela data, o clínico era avisado pela farmácia clínica a esse respeito, após o que o médico assistente decidia pela continuação ou não do tratamento, de acordo com os dados clínicos evolutivos. Essa intervenção resultou em

Tabela 1. Recomendações de diretrizes quanto à duração da antibioticoterapia para pneumonia adquirida na comunidade.^a

Autores(referência)	Duração recomendada	Nível de evidência
Mandel et al. ⁽⁹⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 5 dias (nível 1), sem febre por 48-72 h e sem sinais de instabilidade clínica antes da alta (nível 2) - Duração mais prolongada: terapia inicial não ativa contra o patógeno identificado ou se há complicações extrapulmonares, como meningite ou endocardite (nível 3) 	<p>Nível 1: alta (ECR) Nível 2: moderada (estudos controlados sem randomização, de coorte, série de pacientes, caso-controle) Nível 3: baixa (estudos de caso e opinião de experts)</p>
Lim et al. ⁽⁵⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - PAC ambulatorial ou internados não graves e PAC não complicada: 7 dias de antibioticoterapia - PAC grave sem agente definido: 7-10 dias - 14-21 dias se houver suspeita ou confirmação de <i>Staphylococcus aureus</i> ou bacilos entéricos gram-negativos (C) 	<p>C: combinação formal de opiniões de experts</p>
Corrêa et al. ⁽⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> - PAC leve a moderada: até 7 dias - Recomendação válida para as classes de antibióticos então recomendadas 	<p>A: ensaios randômicos e controlados e/ou rica base de dados</p>
Torres et al. ⁽¹⁰⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> - A duração não deve exceder 8 dias no paciente responsivo ao tratamento (C2) 	<p>C2: evidência insuficiente, de um estudo randomizado controlado, ou mais de um estudo randomizado controlado, porém sem revisão sistemática ou meta-análise</p>
Eccles et al. ⁽⁶⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> - PAC de baixa gravidade: 5 dias de antibioticoterapia - Considerar extensão se não houver melhora clínica em 3 dias - Pacientes e cuidadores: se não houver melhora dos sintomas (ou houver piora) em 3 dias, procurar novamente auxílio médico - PAC de moderada a alta gravidade: 7-10 dias de tratamento 	<p>- Evidência de baixa e moderada qualidade; trabalhos heterogêneos, mas com consistência em demonstrar equivalência em termos de eficácia entre tratamentos curtos e longos</p> <p>- Evidência de baixa qualidade; recomendação baseada em consenso dos membros do grupo de trabalho</p>

ECR: ensaios clínicos randomizados; e PAC: pneumonia adquirida na comunidade.

redução de 18% no tempo de tratamento e de 39% nos efeitos adversos relacionados à antibioticoterapia. Não houve redução na mortalidade nem no tempo de internação.⁽⁹⁷⁾ Outros autores avaliaram a utilização de um fluxo sistematizado envolvendo três passos visando a transição de antibioticoterapia por via endovenosa para por via oral e, com isso, reduzir o tempo de internação. Os autores demonstraram que usar critérios mais objetivos para considerar a administração de antibióticos por via oral e a alta hospitalar resulta em redução do tempo de internação e do emprego de antibióticos por via endovenosa, sem quaisquer consequências adversas.⁽⁹⁸⁾ Ainda, biomarcadores (principalmente proteína C reativa e procalcitonina) têm sido amplamente estudados para auxiliar na monitorização clínica do paciente com PAC, como método auxiliar na decisão de modificar ou interromper o tratamento.

Recomenda-se que para a PAC de baixa gravidade e com tratamento ambulatorial, esse seja feito com monoterapia e por 5 dias. A PAC de moderada a alta gravidade deve ser tratada com os esquemas antibióticos acima discutidos, por períodos de 7 a 10 dias. O tratamento pode ser estendido até 14 dias a critério do médico assistente.

RECOMENDAÇÕES PARA USO DE CORTICOIDE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA PAC

Durante um quadro infeccioso, o adequado balanço entre a ativação da resposta imune e o controle da inflamação é fundamental para o combate da infecção sem lesão tecidual adjacente. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é responsável pela produção do cortisol, um corticosteroide endógeno, que, durante quadros pneumônicos, induz a expressão de proteínas anti-inflamatórias e a inibição de moléculas pró-inflamatórias.⁽¹⁰¹⁾

Nos últimos anos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises foram publicados avaliando o papel dos corticosteroides na PAC, mas algumas lacunas ainda não foram totalmente resolvidas. Evidências de moderada a alta qualidade sugerem que os corticoides, quando associados a antibióticos e terapia usual, melhoram a evolução de pacientes com PAC tratados. Os benefícios incluem redução no tempo de internação, tempo para estabilização clínica, assim como redução na taxa de ventilação mecânica e de progressão para SARA aguda.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾

A maior parte desses estudos avaliou o papel dos corticoides na PAC grave com necessidade de

hospitalização. Em relação à mortalidade, o papel dos corticoides na prevenção de óbitos relacionados à PAC não foi ainda bem definido,⁽¹⁰³⁾ apesar de os dados envolvendo apenas indivíduos com apresentação grave sugerirem benefícios dessa terapia nesse subgrupo.^(102,104,107) Outro aspecto importante a ser considerado é a falta de padronização do esquema terapêutico utilizado nos ensaios clínicos. A Tabela 2 mostra os principais esquemas de tratamento com corticoides utilizados para o tratamento da PAC.⁽¹⁰⁷⁻¹¹³⁾

Em 2015, dois ensaios clínicos randomizados importantes foram publicados. Blum et al.⁽¹⁰⁸⁾ avaliaram o uso de prednisona na dose de 50 mg/dia por 7 dias em 785 pacientes. O grupo tratado com corticoide apresentou menor tempo para atingir estabilidade clínica que o grupo controle (3,0 dias vs. 4,4 dias; $p < 0,0001$). A estabilidade clínica foi considerada como o retorno a níveis normais de parâmetros como temperatura, FC, FR, SpO_2 , estado mental, pressão arterial sistólica e capacidade de ingestão alimentar por via oral.⁽¹⁰⁸⁾ Torres et al.⁽¹⁰⁹⁾ testaram o efeito do uso de metilprednisolona 0,5 mg/kg a cada 12 h por 5 dias em indivíduos com PAC grave, conforme critérios da ATS ou escore alto na escala de risco PSI, e com resposta inflamatória elevada, caracterizada por uma proteína C reativa sérica > 150 mg/l. Os pacientes que receberam corticoide apresentaram um risco de falência terapêutica inferior ao grupo controle (OR = 0,34; IC95%: 0,14-0,87; $p = 0,02$). O estudo também evidenciou uma melhor evolução radiológica no grupo que recebeu metilprednisolona. Um ponto positivo e diferencial do estudo em relação aos demais foi que houve uma melhor homogeneização dos pacientes, incluindo um fenótipo de indivíduos com maior expressão inflamatória (proteína C reativa elevada).⁽¹⁰⁹⁾

Em relação aos desfechos de segurança, o emprego de corticoides resultou em boa tolerância sem aumentar a incidência de efeitos adversos, excetuando-se hiperglicemia, que foi mais frequentemente relatada no grupo que recebeu corticoterapia. Contudo, outras intercorrências usualmente atribuídas ao uso de corticoides foram semelhantes em relação às do grupo controle, como taxa de sangramento gastrointestinal, complicações neuropsiquiátricas ou readmissões hospitalares.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

Em conclusão, o uso de corticoides na PAC grave mostrou-se tanto seguro como benéfico em diversos desfechos clínicos importantes. Entretanto, são necessários novos estudos que confirmem o impacto dessa terapia sobre a mortalidade relacionada à PAC, apesar de as meta-análises sugerirem a redução dessa taxa, sobretudo no subgrupo com apresentação mais grave.

Por outro lado, deve-se ressaltar a importância de se evitar o uso indiscriminado dessa terapia, priorizando sua utilização em indivíduos com maior propensão de benefícios clínicos tais como aqueles com maior grau de inflamação sistêmica. Nesse contexto, a proteína C reativa pode ser considerada um biomarcador útil,

identificando pacientes com maior risco de complicações relacionadas à PAC e que, conseqüentemente, podem se beneficiar da corticoterapia adjuvante. Essas indicações não devem ser extrapoladas para pacientes com PAC de menor gravidade e em tratamento ambulatorial.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA A VACINAÇÃO EM ADULTOS: ANTI-INFLUENZA E ANTIPNEUMOCÓCICA

Vacina anti-Influenza

Influenza é uma infecção viral com manifestações sistêmicas, causada por vírus da família *Orthomyxoviridae*, classificados em tipos antigênicos A, B e C. A influenza tipo A está associada a pandemias e à doença de maior gravidade; a do tipo B está associada a epidemias regionais; e a do tipo C associa-se a surtos pequenos e isolados, com pouca relevância clínica em humanos.

A gripe, causada pelo vírus influenza dos tipos A e B, associa-se a um aumento da morbidade e mortalidade em pacientes portadores de doenças crônicas.^(114,115) Existe uma forte relação entre as infecções por influenza e pneumonias bacterianas secundárias à infecção viral.⁽¹¹⁶⁾ A vacinação reduz a intensidade dos sintomas, a necessidade de hospitalização e a mortalidade.^(117,118)

O vírus influenza tem altas taxas de mutação, e as epidemias anuais (sazonais) decorrem de novos subtipos surgidos devido a pequenas alterações antigênicas que ocorrem durante a replicação viral. A ocorrência dessas mutações da estrutura viral contribuem para o aumento da incidência sazonal da doença e justificam a necessidade de vacinação anual, uma vez que a proteção decorrente da vacina é temporária.⁽¹¹⁵⁾ A composição da vacina é estabelecida pela Organização Mundial de Saúde, levando-se em conta informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. Habitualmente, a Organização Mundial de Saúde faz recomendações anuais sobre a composição da vacina no segundo semestre para a elaboração da vacina do ano seguinte a fim de cobrir as prováveis cepas de influenza no ano subsequente.⁽¹¹⁹⁾

No Brasil, as vacinas disponíveis são constituídas de vírus inativados e fragmentados (portanto, sem risco de infectar o paciente), obtidos a partir de culturas em ovos embrionados de galinhas. As vacinas inativadas diminuem a magnitude dos sintomas respiratórios quando a cepa viral circulante é similar às cepas vacinais, levando à redução da incidência da doença em mais de 60%.⁽¹²⁰⁾ Há dois tipos aprovados para uso no país pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária:

- Vacina anti-influenza trivalente (A/H1N1, A/H3N2 e influenza B): disponível no Sistema Único de Saúde, nas unidades básicas de saúde durante as campanhas de vacinação (e posteriormente até terminar a sua disponibilidade) conforme as indicações
- Vacina anti-influenza tetravalente — ou quadri-valente — (A/H1N1, A/H3N2 e duas cepas de

Tabela 2. Principais esquemas de tratamento com corticoides utilizados para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Estudo(referência)	País	Esquema terapêutico
Torres et al. ⁽¹⁰⁹⁾	Espanha	Metilprednisolona 0,5 mg/kg de 12/12 h por 5 dias
Fernandez-Serrano et al. ⁽¹⁰⁷⁾	Espanha	Metilprednisolona 20 mg de 6/6 h por 3 dias, 20 mg de 12/12 h por 3 dias, 20 mg/dia por 3 dias
Blum et al. ⁽¹⁰⁸⁾	Suíça	Prednisona 50 mg/dia por 7 dias
Snijders et al. ⁽¹¹⁰⁾	Holanda	Prednisolona 40 mg/dia por 7 dias
Confalonieri et al. ⁽¹¹¹⁾	Itália	Hidrocortisona 200 mg/dia por 7 dias
Sabry et al. ⁽¹¹²⁾	Egito	Hidrocortisona 300 mg/dia por 7 dias
Li et al. ⁽¹¹³⁾	China	Metilprednisolona 80 mg/dia por 7 dias

influenza B): disponível em clínicas privadas, com as mesmas indicações

Embora a vacina possa ser empregada a partir dos 6 meses de idade, a aplicação da vacina tem sido priorizada para grupos de risco pelo calendário do Ministério da Saúde do Brasil.^(5,121-123)

Indicações prioritárias (não exclusivas)

- Adultos com idade igual ou superior a 60 anos
- Paciente com enfermidades crônicas pulmonares, cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica), renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas
- Adultos em estado de imunossupressão
- Indivíduos com distúrbios neuromusculares, comprometimento funcional pulmonar e dificuldade para remover secreções
- Gestantes e mulheres que planejam engravidar e mulheres que estejam em estado de amamentação
- Residentes em lares de idosos
- Potenciais transmissores dos vírus para indivíduos de maior risco
- Profissionais de saúde
- Cuidadores domiciliares de crianças (idade inferior a 5 anos) e de indivíduos adultos (idade superior a 50 anos)
- População indígena e população privada de liberdade

Indivíduos que não devem ser vacinados

- Pessoas com alergia grave (anafilaxia) a ovo de galinha, a algum componente da vacina ou à dose anterior
- Menores de 6 meses de idade
- História prévia de síndrome de Guillain-Barré, sobretudo se essa ocorreu após vacinação para influenza

Observações

- Pessoas com história de alergia grave a ovo de galinha, com sinais de anafilaxia, devem receber vacina em ambiente com condições de atendimento de reações anafiláticas e permanecer em observação por pelo menos 30 minutos
- Em caso de febre, deve-se adiar a vacinação até que ocorra remissão do sinal
- No caso de história de síndrome de Guillain-Barré até seis semanas após a dose anterior da vacina, recomenda-se avaliação médica criteriosa sobre

o risco-benefício antes de se administrar uma nova dose

- Excetuando-se os casos aqui citados, não são necessários cuidados especiais antes da vacinação
- Compressas frias aliviam a reação no local da aplicação, e, em casos mais intensos, pode-se usar medicação para dor sob recomendação médica
- Qualquer sintoma grave e/ou inesperado após a vacinação deve ser notificado ao serviço que a realizou
- Sintomas de eventos adversos persistentes, que se prolongam por mais que 72 h (dependendo do sintoma), devem ser investigados para a verificação de outras causas

Vacina antipneumocócica

Atualmente, dispõe-se de dois tipos de vacinas: uma vacina polissacarídica 23-valente (VPP23), não conjugada a carreador proteico, que possui antígenos da parede de 23 sorotipos pneumocócicos. A segunda utiliza um carreador proteico para os antígenos polissacarídeos, sendo denominada vacina antipneumocócica conjugada (PCV). Essa formulação aumenta o efeito imunogênico e, por estimular a memória imunológica via células T, confere proteção mais duradoura. Duas novas formulações conjugadas com antígenos de 10 (PCV10) e 13 (PCV13) sorotipos estão disponíveis no Brasil. A PCV10 está aprovada para a prevenção de doença pneumocócica invasiva em crianças de até 2 anos, enquanto a PCV13 está aprovada para crianças desde seis semanas de vida até adultos. Os sorotipos associam-se à gravidade da doença e, por isto, o impacto clínico da vacinação depende da cobertura dos mesmos.⁽¹²⁴⁾

A PCV13 deve ser administrada como uma dose única em adultos com 50 anos de idade ou mais, incluindo aqueles vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacarídica. A necessidade de revacinação com uma dose subsequente de PCV13 não foi estabelecida.

Um esquema sequencial de PCV13 e VPP23 está recomendado rotineiramente pela Sociedade Brasileira de Imunizações para indivíduos com 60 anos ou mais.⁽¹²⁵⁾ Para indivíduos com algumas comorbidades, um esquema sequencial de PCV13 e VPP23 está recomendado. Deve-se iniciar com uma dose da PCV13, seguida de uma dose de VPP23 6-12 meses após, e uma segunda dose de VPP23 5 anos após a primeira. No

caso de pessoas que já receberam uma dose de VPP23, recomenda-se o intervalo de 1 ano para a aplicação de PCV13. A segunda dose de VPP23 deve ser feita 5 anos após a primeira, mantendo-se um intervalo de 6-12 meses da PCV13. Para os que já receberam duas doses de VPP23, recomenda-se uma dose de PCV13 com um intervalo mínimo de 1 ano após a última dose de VPP23. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes dos 65 anos, está recomendada uma terceira dose depois dessa idade, com intervalo mínimo de 5 anos da última dose. Segundo este calendário, a vacinação entre 50-59 anos com PCV13 pode ser feita a critério do médico assistente. As vacinas polissacarídicas resultam na redução da ocorrência de doença pneumocócica invasiva na população adulta e têm menor efetividade na prevenção de PAC em pacientes com redução da imunidade. A vacina conjugada resulta na redução de 45,6% de casos de PAC pelos sorotipos vacinais, de 45% de casos de pneumonias bacterianas e de 75% de doença pneumocócica invasiva.⁽¹²⁶⁾ A vacina está indicada para casos de risco aumentado de PAC.^(82,115,126-129)

Indicações da vacina

- Adultos com idade igual ou superior a 60 anos
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos, com doença crônica cardíaca, pulmonar, doença falciforme, diabetes, alcoolismo, cirrose hepática, fístulas cérebro-espinais ou implantes cocleares
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos, com doença ou condição imunossupressora, como doença de Hodgkin, linfoma ou leucemia, insuficiência renal, mieloma múltiplo, síndrome nefrótica, infecção por HIV ou AIDS, doença esplênica ou asplenia, e transplantados de órgãos
- Indivíduos com idade entre 2 e 59 anos que utilizem drogas imunossupressoras, como tratamento com corticoides por longo prazo, drogas utilizadas no tratamento de câncer ou que tenham passado por radioterapia
- Adultos entre 19 e 59 anos, tabagistas ou portadores de asma
- Residentes em casas de saúde e asilos de longa permanência

REFERÊNCIAS

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
2. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(3):305-16. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1778-4>
3. Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, et al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20(Suppl 01(Suppl 01):171-181.
4. Batista Filho M, Cruz RS. Child health around the world and in Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2015;15(4):451-4. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292015000400010>
5. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
6. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56 Suppl 1:i1-21. https://doi.org/10.1136/thx.56.suppl_1.i1
7. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango Á, Bavestrello L, et al. Updated acute community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from the South American Working Group (ConsenSur III)[Article in Spanish]. *Rev Chil Infectol*. 2010;27 Suppl 1:S9-S38.
8. Moberg AB, Taléus U, Garvin P, Fransson SG, Falk M. Community-acquired pneumonia in primary care: clinical assessment and the usability of chest radiography. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(1):21-7. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132889>
9. Lim W, Smith D, Wise M, Welham S. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax*. 2015;70(7):698-700. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206881>
10. Liu X, Lian R, Tao Y, Gu C, Zhang G. Lung ultrasonography: an effective way to diagnose community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2015;32(6):433-8. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2013-203039>
11. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults. *Chest*. 2017;151(2):374-382. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.039>
12. Bourcier JE, Paquet J, Seinger M, Gallard E, Redonnet JP, Cheddadi F, et al. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017;32(2):115-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.10.003>
13. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J*. 2017;9(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0059-y>
14. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5713. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005713>
15. Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med*. 2017;33(5):620-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.035>
16. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Mori G, Chiussi G, Maggio M, et al. Lung ultrasound and chest x-ray for detecting pneumonia in an acute geriatric ward. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4153. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004153>
17. Romano L, Pinto A, Merola S, Gagliardi N, Tortora G, Scaglione M. Intensive-care unit lung infections: The role of imaging with special emphasis on multi-detector row computed tomography. *Eur J Radiol*. 2008;65(3):333-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.018>
18. Banker PD, Jain VR, Haramati LB. Impact of chest CT on the clinical management of immunocompetent emergency department patients with chest radiographic findings of pneumonia. *Emerg Radiol*. 2007;14(6):383-8. <https://doi.org/10.1007/s10140-007-0659-0>
19. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, Brun AL, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):974-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0017OC>
20. Upchurch CP, Grijalva CG, Wunderink RG, Williams DJ, Waterer GW, Anderson EJ, et al. Community-Acquired Pneumonia Visualized on CT Scans but Not Chest Radiographs: Pathogens, Severity, and Clinical Outcomes. *Chest*. 2018;153(3):601-610. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.035>
21. Niederman MS. Imaging for the Management of Community-Acquired Pneumonia: What to Do if the Chest Radiograph is Clear. *Chest*. 2018;153(3):583-585. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.045>
22. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2017;386(9998):1097-108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00733-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00733-4)
23. Tanaka N, Emoto T, Suda H, Matsumoto T, Matsunaga N. Community-acquired pneumonia: a correlative study between chest radiographic and HRCT findings. *Jpn J Radiol*. 2015;33(6):317-28. <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0420-7>
24. Cao B, Huang Y, She DY, Cheng QJ, Fan H, Tian XL, et al. Diagnosis

- and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1320-1360. <https://doi.org/10.1111/crj.12674>
25. Postma DF, van Werkhoven CH, Oosterheert JJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: rational decision making and interpretation of guidelines. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(3):204-210. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000371>
 26. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*. 2015;6:791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2018 [cited 2018 Jan 29] Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Gerência Geral de Serviços de Saúde; Gerência de Controle de Riscos à Saúde. Manual de Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Hospitalar. Módulo I [Adobe Acrobat document, 51p.]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_microbiologiaclinica_controle_infecçohospitalar.pdf
 28. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:534. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-534>
 29. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):819-828. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592121>
 30. Gaydos CA. What is the role of newer molecular tests in the management of CAP? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):49-69. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.012>
 31. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
 32. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2017;67(1):11-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.03.003>
 33. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1103-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817e695d>
 34. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(8):609-15. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.570785>
 35. Cawcutt K, Kalil AC. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):385-390. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000435>
 36. Marrie TJ, File JR. TM. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. In: UpToDate. Bond S, editor. Waltham MA; 2017 [cited 2017 Dec 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>
 37. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
 38. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-7. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1547>
 39. Marti C, Garin N, Groscurun O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R141. <https://doi.org/10.1186/cc11447>
 40. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-90. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.134072>
 41. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>
 42. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax*. 2000;55(3):219-23. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.3.219>
 43. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egorro M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27(1):151-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00062505>
 44. 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. <https://doi.org/10.1086/511159>
 45. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):375-84. <https://doi.org/10.1086/589754>
 46. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Bilbao A, Diez R, Pascual S, et al. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2010;60(2):106-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.11.013>
 47. Majumdar SR, Eurich DT, Gamble JM, Senthilselvan A, Marrie TJ. Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):325-31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq076>
 48. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*. 1972;1(4):233-8. <https://doi.org/10.1093/ageing/1.4.233>
 49. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J*. 2014;43(3):842-51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089513>
 50. 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166106>
 51. Upadhyay S, Niederman MS. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):19-31. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.003>
 52. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-10>
 53. Kim MW, Lim JY, Oh SH. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(7):486-492. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1344298>
 54. Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(4):251-260. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1253860>
 55. Coelho LM, Salluh JIF, Soares M, Bozza FA, Verdeal JR, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(2):R53. <https://doi.org/10.1186/cc11291>
 56. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498.
 57. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(11):501-510. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.02.024>
 58. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014;311(21):2199-208. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4304>
 59. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
 60. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M; Guideline Development Group. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6722. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6722>
 61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:E1-59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
 62. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax

- (ALAT). Update to the Latin American Thoracic Society (ALAT) recommendations on community acquired pneumonia [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(8):364-74. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60322-4](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60322-4)
63. McKinnell J, Classi P, Blumberg P, Murty S, Tillotson G. Clinical Predictors of Antibiotic Failure in Adult Outpatients with Community-Acquired Pneumonia. In: *A95 Acute Pneumonia: Clinical studies*. American Thoracic Society 2017 International Conference, 2017 May 19-24; Washington DC: *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A2644. (Abstract Issue).
 64. Organización Panamericana de la Salud [homepage on the Internet]. Washington DC: the organization [cited 2017 Oct 8]. Informe Regional de SIREVA II, 2014. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. [Adobe Acrobat document, 358p.]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22372&Itemid=270&lang=es
 65. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD: FDA [cited 2018 Jan 29]. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. [about 4 screens]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>
 66. Blasi F, Cazzola M, Tarsia P, Cosentini R, Aliberti S, Santus P, et al. Azithromycin and lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(13):2335-51. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.13.2335>
 67. Goldstein RC, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe JJ. Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: the risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control*. 2017;42(5):539-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.01.005>
 68. Simonetti AF, García-Vidal C, Viasus D, García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2017;22(6):567.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>
 69. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1312-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406330>
 70. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0115>
 71. Adrie C, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Vignoud L, Planquette B, Azoulay E, et al. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care*. 2013;17(6):R265. <https://doi.org/10.1186/cc13095>
 72. Diaz-Martin A, Martínez-González ML, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012;16(6):R223. <https://doi.org/10.1186/cc11869>
 73. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, Vallés J, Vidaur L, Zaragoza R, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*. 2014;146(1):22-31. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1531>
 74. Gattarello S, Lagunes L, Vidaur L, Solé-Violán J, Zaragoza R, Vallés J, et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care*. 2015;19:335. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1051-1>
 75. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612-20. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1730-y>
 76. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b>
 77. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):77-84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.77>
 78. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017;358:j2471. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>
 79. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med*. 2017;2(3):238-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70028-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1)
 80. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
 81. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):300-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw300>
 82. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>
 83. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015;109(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.017>
 84. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk Factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):985-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0079OC>
 85. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1894-901. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4887>
 86. Lambert M. IDSA Guidelines on the Treatment of MRSA Infections in Adults and Children. *Am Fam Physician*. 2011;84(4):455-463.
 87. Khan A, Wilson B, Gould IM. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):457-470. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1442826>
 88. Taboada M, Melnick D, Iaconis JP, Sun F, Zhong NS, File TM, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftiraxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):862-70. Erratum in: *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jun;71(6):1748-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv415>
 89. Lee YR, Hougue C, Hall RG. Treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1109-21. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1060125>
 90. Peppard W, Daniels A, Fehrenbacher L, Winner J. Evidence based approach to the treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*. 2009;2:27-40. <https://doi.org/10.2147/IDR.S3794>
 91. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1257-60. <https://doi.org/10.1086/377501>
 92. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5262-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.02582-14>
 93. Tomczyk S, Jain S, Bramley AM, Self WH, Anderson EJ, Trabue C, et al. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx088. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx088>
 94. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841-54. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868130-00004>
 95. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2017;120(9):783-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.023>
 96. 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. <https://doi.org/10.1086/377539>
97. Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S, et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):515-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt362>
 98. Carratalà J, García-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):922-8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1690>
 99. 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. <https://doi.org/10.1086/511159>
 100. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):9-29. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1336-9>
 101. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
 102. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519-28. <https://doi.org/10.7326/M15-0715>
 103. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;149(1):209-19. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1733>
 104. Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(2):179-184. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.050>
 105. Sui D, Zhang W, Zhao H, Wang ZY. Clinical efficacy of glucocorticoids in the treatment of severe community acquired pneumonia and its impact on CRP. *J Clin Pulm Med*. 2013;18:1171-3.
 106. Bi J, Yang J, Wang Y, Yao C, Mei J, Liu Y, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165942>
 107. Fernández-Serrano S, Dorca J, García-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Fernández-Agüera A, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R96. <https://doi.org/10.1186/cc10103>
 108. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62447-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62447-8)
 109. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677-86. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
 110. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersman WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975-82. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0808OC>
 111. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-808OC>
 112. Sabry NA, Omar EE. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacol Pharm*. 2011;2(2):73-81. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.22009>
 113. Li G, Gu C, Zhang S, Lian R, Zhang C. Value of glucocorticoid steroids in the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia complicated with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016;28(9):780-784.
 114. Moreno D, Barroso J, García A. Vaccines for Patients with COPD. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9(1):23-30. <https://doi.org/10.2174/1872213X09666150223114958>
 115. Lundgren F, Maranhão B, Martins R, Chatkin JM, Rabahi MF, Corrêa RA, et al. Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. *Rev Assoc Med Bras(1992)*. 2014;60(1):4-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.004>
 116. Shrestha S, Foxman B, David S, Aiello AE, Davis BM, Berus J, et al. Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza: a model for within-host interaction between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130233. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0233>
 117. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet*. 2017;372(9636):398-405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61160-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61160-5)
 118. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3056-3064. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1221552>
 119. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage on the Internet]. Brasília: ANVISA [cited 2018 Jan 27]. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 119, 2016 Oct 27 Dispõe sobre a composição das vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2017. [about 1 screen]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3072077/RDC_n19_2016_.pdf/9cd4cac1-9fbc-4a05-b0c4-f150af0697ff
 120. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD001269.
 121. Almíral J, Serra-Prat M, Bolibar I. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: Recommendations for its prevention. *Community Acquired Infect*. 2015;2(2):32-37. <https://doi.org/10.4103/2225-6482.159217>
 122. Torres A, Peetermans WE, Viegli G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>
 123. Black C, Yue X, Ball SW, Donahue SM, Izrael D, de Perio MA, et al. Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel - United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(38):1026-31. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6538a2>
 124. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2017;20 Suppl 5:52-8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12518>
 125. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) [homepage on the Internet]. São Paulo: SBIm; c2017 [cited 2018 Jan 27]. Calendário de Vacinação SBIm Adulto 2018/2019. [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf>
 126. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177985>
 127. de Soárez PC, Sartori AM, Freitas AC, Nishikawa AM, Novaes HM. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Vaccination of Adults Aged 60 Years with 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine versus Current Practice in Brazil. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130217>
 128. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-43. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70044-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70044-7)
 129. Blamey R. Pneumococcal vaccines in adults: an update [Article in Spanish]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(5):607-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000500014>