

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO – UFES
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

GISELE TOREZANI STORCH

**TRATAMENTO DE PNEUMONIA BACTERIANA
GRAVE ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM ADULTOS
IMUNOCOMPETENTES**

VITÓRIA
2011

GISELE TOREZANI STORCH

**TRATAMENTO DE PNEUMONIA BACTERIANA
GRAVE ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM ADULTOS
IMUNOCOMPETENTES**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Espírito Santo, como requisito para obtenção de Certificado de conclusão de Residência Médica.

Orientador: Dr. Jansen Giesen Falcão

VITÓRIA
2011

GISELE TOREZANI STORCH

**TRATAMENTO DE PNEUMONIA BACTERIANA
GRAVE ADQUIRIDA NA COMUNIDADE EM ADULTOS
IMUNOCOMPETENTES**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Espírito Santo, como requisito para obtenção de Certificado de conclusão de Residência Médica.

Aprovada em _____ de _____ de 2011.

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr. Jansen Giesen Falcão
Orientador

Dra. Michelle Costa Carneiro / Médica
Infectologista – HUCAM
Dra. Waltesia Perini / Médica Infectologista -
HUCAM

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo descrever o tratamento para a pneumonia bacteriana adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. Os objetivos específicos compreendem: analisar as divergências quanto ao tratamento da PAC em adultos imunocompetentes e verificar as melhores evidências disponíveis no tratamento da PAC em adultos imunocompetentes. Para o desenvolvimento do estudo foi realizada análise retrospectiva de livros e artigos científicos que abordam o tema proposto. As fontes de consulta envolveram banco de dados Bireme, Medline, Lilacs, Scielo, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. De acordo com a descrição do tema, observou-se que as melhores evidências quanto ao tratamento da PAC em adultos imunocompetentes envolvem características relevantes como: o agente etiológico envolvido, o agente antimicrobiano a ser utilizado, a idade do paciente, os fatores de comorbidade e gravidade. O tratamento da PAC envolve a escolha do agente antimicrobiano que na maioria das vezes é feita de modo empírico, considerando sempre o local que será realizado o tratamento, se ambulatorial ou ambiente hospitalar. A falência terapêutica ocorre de forma precoce ou tardia e geralmente está associada a resposta inadequada do paciente ao esquema antibiótico ou presença de patógenos não usuais. Terapias adjuvantes têm sido estudadas mas ainda sem grandes resultados. A aplicação de vacinas anti-influenza e anti-pneumocócica está indicada para grupos específicos de pacientes que apresentam maior fator de risco para infecção grave por estes agentes.

Descritores: Pneumonia Bacteriana; Tratamento Pneumonia Bacteriana Grave Adquirida; Adultos Imunocompetentes.

LISTA DE SIGLAS

ATS – *American Thoracic Society* / Sociedade Americana do Tórax

BTS – *British Thoracic Society*

CA-MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido na comunidade

DII – Doença Intersticial Inflamatória.

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRSP – *Drug-Resistant Streptococcus Pneumoniae*

FDA – *Food and Drug Administration*

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDSA – Sociedade de Doenças Infecciosas da América

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

POC – Pneumonia Organizante Criptogênica

PSI – Índice de Gravidade de Pneumonia

VNI – Ventilação Não Invasiva

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 OBJETIVO.....	09
2.1 GERAL.....	09
2.2 ESPECÍFICOS.....	09
3 METODOLOGIA.....	10
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E COMPLEMENTARES.....	11
4.1.1 Diagnóstico Radiológico.....	11
4.1.2 Diagnóstico Microbiológico.....	12
4.1.2 Procalcitonina e Proteína C reativa.....	13
4.2 CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO.....	14
4.3 TRATAMENTO.....	18
4.3.1 Tratamento Empírico X Dirigido.....	18
4.3.2 Monoterapia X Terapia combinada.....	22
4.3.3 Antibióticos recomendados.....	22
4.3.4 Duração do tratamento e tempo de hospitalização.....	24
4.3.4 Falência Terapêutica.....	27
4.3.6 Tratamento Adjuvante.....	30
4.4 PROFILAXIA POR VACINAS.....	32
4.4.1 Vacinação Anti-Influenza.....	32
4.4.2 Vacinação Antipneumococcica.....	34
5 CONCLUSÃO.....	36
6 REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

As pneumonias são doenças inflamatórias agudas de causa infecciosa que acometem os espaços aéreos e são causadas por vírus, bactérias ou fungos (AMORIM *et al*, 2009). A pneumonia bacteriana aguda é uma infecção do parênquima pulmonar, que pode ser adquirida na comunidade (pneumonia comunitária) ou no hospital (pneumonia nosocomial) (QUEIROZ; SOUZA, 2007). Esta classificação se baseia no ambiente em que a infecção é adquirida e apresentam agentes etiológicos, fatores de risco e evolução clínica diferentes (MEDEIROS, 1999). A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou surge nas primeiras 48 (quarenta e oito) horas da admissão (AMORIM *et al*, 2009; CARDOSO *et al*, 2001).

Os pacientes portadores de pneumonia que estiveram hospitalizados em unidades de pronto atendimento por 02 (dois) ou mais dias nos 90 (noventa) dias precedentes; aqueles provenientes de asilos ou de casas de saúde; aqueles que receberam antibióticos por via endovenosa, quimioterapia, ou tratamento de escaras nos 30 (trinta) dias anteriores à doença ou pacientes que estejam em tratamento em clínicas de diálise, constituem atualmente uma terceira categoria de pneumonia, a pneumonia associada aos cuidados da saúde (AMORIM *et al*, 2009).

Os principais achados anatomopatológicos são hepatização vermelha ou cinzenta, consolidação peribrônquica, segmentar, lobar ou multifocal e são encontrados dependendo da fase em que estiver o processo inflamatório. Manifesta-se geralmente por início súbito, com tosse, febre, calafrios, astenia, anorexia, sudorese, dor torácica tipo pleurítica, dispnéia e hemoptise (QUEIROZ; SOUZA, 2007).

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a principal causa global de morbidade e mortalidade e está associada a uma significativa carga econômica para o sistema de saúde (McCABE, *et al*, 2009); no Brasil em 2007 ocorreram 733.209 internações por pneumonia, conforme dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, correspondendo à primeira causa de internação por doença - retirando-se causas obstétricas (BRASIL, 2008).

O agente mais comum das PAC independente da gravidade é o *Streptococcus pneumoniae*. Nos casos leves (ambulatorial) ou moderados (internados / não Unidade de Tratamento Intensivo – UTI), é seguido por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, vírus respiratórios, *Haemophilus influenzae* e *Legionella* sp, que geralmente cursa com internação. Quando a PAC é grave (internados em UTI), têm-se como patógenos os bacilos gram-negativos, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* sp. e *Staphylococcus aureus* (CORRÊA *et al*, 2009).

A apresentação clínica e os achados radiográficos da PAC freqüentemente são inespecíficos e os testes disponíveis para diagnóstico etiológico têm limitação e são incapazes de prover a identificação rápida e precisa do agente etiológico, sendo a terapia antimicrobiana instituída de forma empírica (ROCHA *et al*, 2000).

As diretrizes clínicas para o tratamento empírico da PAC, formuladas em conjunto pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e pela Sociedade Americana do Tórax (ATS), ainda são controversas e inconsistentemente aplicadas (McCABE, *et al*, 2009). O início da terapêutica empírica adequada pode ser um desafio diante do índice crescente de resistência entre as cepas de *Streptococcus pneumoniae* (NABA *et al*, 2010).

O conhecimento dos índices de prevalência, indicadores de gravidade, características da população de risco bem como a realização de adequada análise microbiológica podem influenciar na decisão terapêutica e escolha do antimicrobiano.

2 OBJETIVO

2.1GERAL

Este estudo tem como objetivo descrever o tratamento para a pneumonia bacteriana adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes.

2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar as divergências quanto ao tratamento da PAC em adultos imunocompetentes; e
- Verificar as melhores evidências disponíveis no tratamento da PAC em adultos imunocompetentes.

3 METODOLOGIA

No desenvolvimento desse estudo, foi realizada análise retrospectiva de livros e artigos científicos que abordam o tema proposto. Os artigos foram selecionados em um período de 15 anos, e incluíram artigos de pesquisa nacional e internacional, originais ou de revisão.

As fontes de consulta englobaram o banco de dados Bireme, Medline, Lilacs, Scielo, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. Os descritores foram: pneumonia bacteriana; tratamento pneumonia bacteriana grave adquirida; adultos imunocompetentes.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E COMPLEMENTARES

4.1.1 Diagnóstico Radiológico

O diagnóstico da PAC é baseado na presença de sinais e sintomas clínicos (ex: tosse, febre, produção de escarro e dor pleurítica), associado com exame de imagem pulmonar, geralmente radiografia de tórax (MANDELL *et al*, 2007), que além de ser indispensável para o diagnóstico, auxilia na avaliação da gravidade, identifica o comprometimento multilobar e pode sugerir etiologias alternativas, como abscesso e tuberculose (CORRÊA *et al*, 2009).

Infiltrado pulmonar evidenciado através de radiografia de tórax ou outro método de imagem é critério obrigatório para diagnóstico de pneumonia bacteriana (MANDELL *et al*, 2007).

A radiografia de tórax constitui o método de imagem de escolha na abordagem inicial da PAC, pela sua ótima relação custo-efetividade, baixas doses de radiação e ampla disponibilidade (CORRÊA *et al*, 2009).

A progressão radiológica após a admissão pode ocorrer com qualquer etiologia e não deve ser um indicativo de mudança no regime terapêutico, desde que esteja havendo melhora do quadro clínico. A resolução radiológica ocorre de maneira relativamente lenta depois da recuperação clínica. A resolução completa das alterações radiológicas ocorre em duas semanas após a apresentação inicial na metade dos casos, e em seis semanas em dois terços dos pacientes (MITTL Jr. *et al*, , 1994).

A Tomografia Computadorizada de tórax pode ser realizada em pacientes com alta suspeição clínica de pneumonia com radiografia normal e na detecção de complicações, como derrame pleural septado, abscessos e cavitações (MANDELL *et al*, 2007). A Tomografia de Tórax de alta resolução é mais sensível para avaliação de doença intersticial, pneumonia bilateral, presença de cavitações, empiema ou quando se quer avaliar adenopatia hilar. Entretanto não deve ser rotineiramente

recomendada em função do alto custo e por não haver evidência de modificação do prognóstico quando da sua realização (SYRJÄLÄ *et al*, 1998)

4.1.2 Diagnóstico Microbiológico

A realização de exames microbiológicos para a instituição de tratamento direcionado ao patógeno determina melhores resultados, porém não há consenso da necessidade de realização de avaliação microbiológica para todos os pacientes com indicação de hospitalização. Estes exames mostraram-se importantes em pacientes que evoluem com falência terapêutica buscando o isolamento de patógeno específico para guiar a terapia mais adequada (MANDELL *et al*, 2007).

Pacientes considerados graves ou que necessitam de internação em Unidades Intensivas podem se beneficiar da realização de Hemoculturas, pesquisa e cultura de escarro, identificação de antígenos urinários ou até mesmo Reação De Polimerase em Cadeia (PCR) (BARTLETT, 2011).

Hemoculturas coletadas antes do início do tratamento apresentam positividade para o patógeno em apenas 7 a 16% dos pacientes hospitalizados com PAC. Em função deste baixo rendimento o tratamento não deve ser postergado até o isolamento do patógeno na hemocultura (JOHANSSON *et al*, 2010).

O estudo do escarro permite a realização de Gram e cultura, mas o real valor destes testes ainda é controverso. A sensibilidade e especificidade podem variar de 15-100 % e 11-100% respectivamente. Amostras coletadas de forma inadequada, problemas com transporte e acondicionamento e dificuldade técnica de centros não especializados influenciam no resultado (BARTLETT, 2011).

Aspirado traqueal, minilavado broncoalveolar, broncoscopia com cateter protegido (lavado broncoalveolar) e punção transtorácica não devem ser rotineiramente indicados, mas são úteis para os pacientes que necessitam de internação em UTI e nos que não respondem ao tratamento empírico (CORRÊA *et al*, 2009)

Pesquisa de antígenos urinários está disponível para *S. pneumoniae* e *L. pneumophila* do sorogrupo 1 (mais prevalente). Para *S. pneumoniae*, apresenta sensibilidade de 50-80% e especificidade maior que 90% e para *L.pneumophila*,

sensibilidade de 70-90%, com especificidade próxima a 100% (MANDELL *et al*, 2007).

O maior potencial de utilização da Reação em cadeia de polimerase (PCR) reside na identificação de *L.pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamydophila pneumoniae*.

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

Quadro 1. Exames complementares indicados para a investigação etiológica da pneumonia adquirida na comunidade.

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.579).

4.1.3 Procalcitonina e Proteína C reativa

São geralmente utilizados como marcadores de gravidade e para diferenciação de pneumonias de origem bacteriana ou viral. Níveis elevados observados na admissão estão associados a pior prognóstico, principalmente em pacientes que necessitam de internação em UTI (BOUSSEKEY *et al*, 2006). Também podem ser preditores de

falência terapêutica, em especial quando níveis de Proteína C reativa estão acima de 21,9 mg/dl no primeiro dia de tratamento (MENÉNDEZ *et al.*, 2008).

4.2 CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO

Após o diagnóstico de PAC o próximo passo é a avaliação quanto a gravidade da doença que determinará o local de tratamento: ambulatorial ou hospitalização (UTI ou não-UTI). Fatores sociais e econômicos devem ser levados em consideração ao se fazer esta escolha.

São utilizados para classificação dos pacientes o Índice de Gravidade de Pneumonia (PSI) e o Escore de gravidade da doença da *British Thoracic Society (BTS)* - CURB 65, que serão descritos a seguir.

- Índice de gravidade de pneumonia (PSI)

O PSI foi mais extensivamente estudado e validado porém requer uma avaliação mais extensa, sendo assim menos utilizado na prática clínica. Abrangem 20 variáveis que incluem características demográficas, comorbidades, alterações laboratoriais e radiológicas e achados de exame físico. A pontuação das variáveis encontradas permite estratificar a gravidade em cinco classes, baseadas no risco de morte. O PSI pode subestimar a gravidade em pacientes jovens sem doenças associadas (FINE, *et al*, 1997).

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

Quadro 2. Escore de pontos segundo a presença de fatores demográficos, clínicos e laboratoriais, segundo Fine *et al.*

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.580).

*ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PO₂: pressão parcial de oxigênio; F: frequência; e PA: pressão arterial.

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

Quadro 3. Estratificação dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade por classes de risco, segundo o *Pneumonia Severity Index*.

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.581).

- Escore de gravidade da BTS (CURB-65):

Este escore inclui cinco fatores facilmente mensuráveis em pacientes agudamente acometidos por PAC: confusão mental (escore ≤ 8 no teste mental simplificado); uréia > 50mg/dl; frequência respiratória ≥ 30 incursões/min; pressão arterial sistólica

< 90mmHg ou pressão diastólica \leq 60mmHg; e idade \geq 65 anos, dando origem a um acrônimo CURB-65. Pode também ser avaliado de forma mais simplificada, sem a dosagem de uréia (CRB-65), facilitando ainda mais a decisão a ser tomada no primeiro atendimento ao paciente. Nesse escore, cada variável representa 1 (um) ponto e o escore total tem 5 (cinco) pontos (CORRÊA *et al*, 2009).

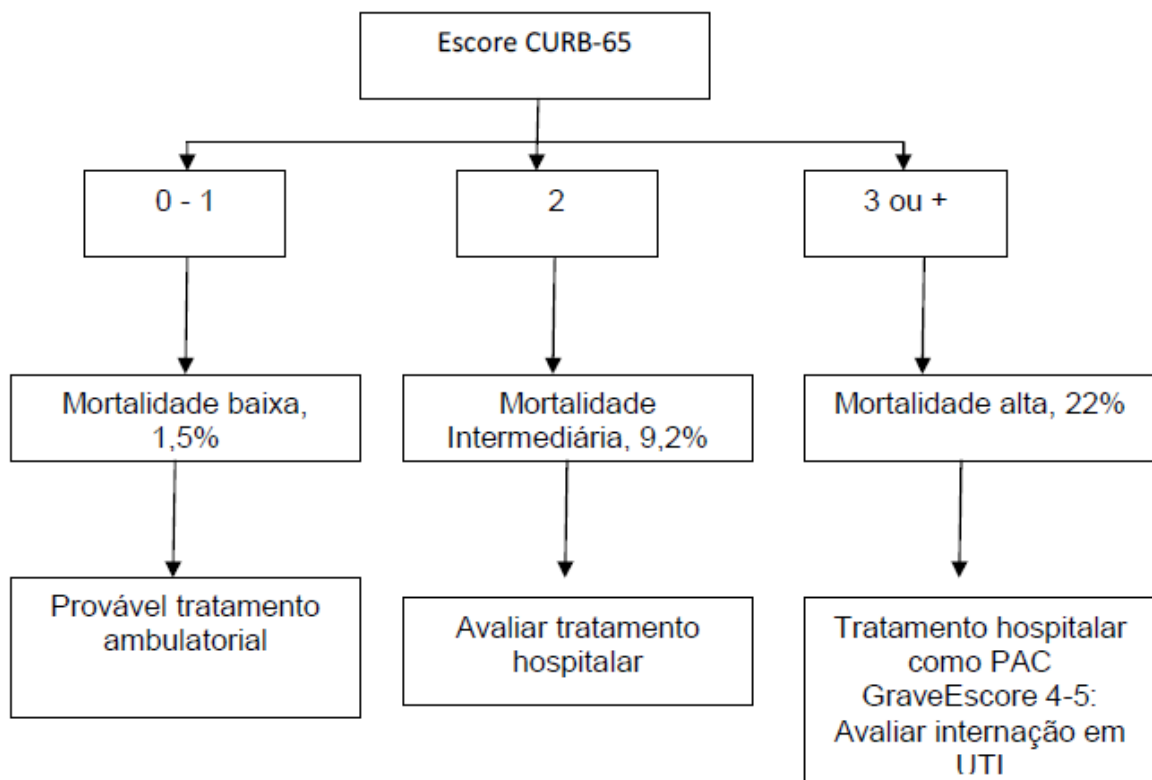


Figura 1. Escore de avaliação CURB-65. PAC: Pneumonia adquirida na comunidade; UTI: unidade de terapia intensiva; CURB-65 (C: confusão mental; U: uréia > 50 mg/dL; R: frequência respiratória \geq 30 ciclos/min; B: pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica \leq a 60 mmHg; e idade \geq 65 anos). Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.582).

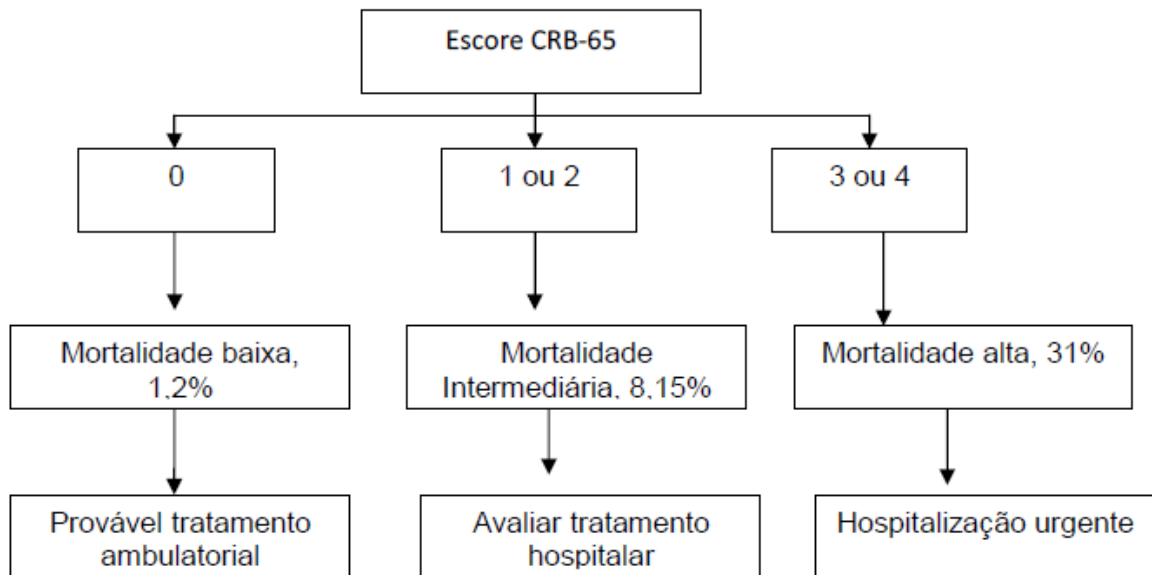


Figura 2. Escore de avaliação CRB-65

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.583).

CRB-65: (C: confusão mental; R: frequência respiratória ≥ 30 ciclos/min; B: pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica ≤ 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos).

A maior limitação deste escore é não incluir doenças associadas, que podem acrescentar maior risco, tais como alcoolismo, insuficiência cardíaca, doença hepática crônica e neoplasias. A Diretriz Brasileira para pneumonia adquirida na comunidade publicada em 2009 no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* orienta manter a necessidade da avaliação de doenças associadas, extensão radiológica, grau de oxigenação, fatores psicossociais e socioeconômicos e viabilidade de ingestão via oral como fatores que influenciam a decisão do local de tratamento. Também orienta a aplicação do CURB-65 ou CRB-65 como critério apropriado para estratificação da gravidade ao invés do uso do PSI.

- 1 – Avaliar a presença de doenças associadas
- 2 – Avaliar CRB-65
- 3 – Avaliar o grau de oxigenação e o comprometimento radiológico
 - SpO₂ < 90% - indicação de internação
 - Radiografia de tórax
 - Extensão radiológica
 - Derrame pleural suspeito de empiema
- 4 – Avaliar os fatores sociais e cognitivos
 - Ausência de familiar ou cuidador no domicílio - necessidade de observação da resposta ao tratamento.
 - Capacidade de entendimento da prescrição
- 5 – Avaliar os fatores econômicos
 - Acesso aos medicamentos
 - Retorno para avaliação
- 6 – Avaliar a aceitabilidade da medicação oral
- 7 – Julgamento clínico

Quadro 3. Etapas para a avaliação do local de tratamento de pacientes portadores de pneumonia adquirida na comunidade.

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.584).

CRB-65: confusão mental (score ≤ 8 no abbreviated mental test); frequência respiratória ≥ 30 ciclos/min; pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica ≤ 60 mmHg; e idade ≥ 65 anos.

4.3 TRATAMENTO

4.3.1 Tratamento Empírico X Dirigido

A grande maioria dos pacientes é tratada de forma empírica pois o agente etiológico não é identificado até o momento da decisão terapêutica. A escolha do agente antimicrobiano a ser adotado é baseada no patógeno mais prevalente, no conhecimento da susceptibilidade padrão local e em comorbidades e fatores de risco associados ao paciente (MANDELL *et al*, 2007).

Os agentes que causam pneumonia são tradicionalmente divididos em “típicos” e “atípicos”, ditando assim terapia antibiótica distinta. As patógenos atípicos referem-se a *Legionella pneumophyla* (*L.pneumophyla*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) e *Clamidia pneumoniae* (*C.pneumoniae*). Na apresentação o agente causal é desconhecido, sendo assim é iniciado o tratamento empírico, normalmente abrangendo ambos os grupos. Embora a cobertura “típica” seja

essencial devido ao patógeno mais comumente encontrado ser o *S.pneumoniae*, a necessidade da cobertura “atípica” ainda não foi comprovada (ROBENSHTOK *et al*, 2005).

PAC ambulatorial (leve)	Internados (não em UTI)	Internados em UTI (grave)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> • Vírus respiratórios • <i>H. influenzae</i> • <i>Legionella sp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>M. pneumoniae</i> • <i>C. pneumoniae</i> • Vírus respiratórios • <i>H. influenzae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • Bacilos gram-negativos • <i>H. influenzae</i> • <i>Legionella sp.</i> • S. aureus
<p>PAC: pneumonia adquirida na comunidade; e UTI: unidade de terapia intensiva.</p>		

Quadro 4. Patógenos mais comuns em pneumonia adquirida na comunidade, em ordem decrescente.

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.578).

O patógeno mais frequentemente identificado independente do local de tratamento (domicílio, hospitalizado ou em UTI) é o *S. pneumoniae*. *H.Influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são isoladas geralmente em pacientes com doença pulmonar preexistente e *S.aureus* durante surto de influenza. Espécies de enterobacterias e *P.aeruginosa* podem ser causadoras de PAC quando houver uso crônico de corticosteróide oral, comorbidade pulmonar (ex. fibrose cística, bronquiectasias, exacerbações freqüentes de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC), alcoolismo, uso freqüente de antibióticos ou internação recente. Cobertura antimicrobiana para agentes anaeróbios está indicada quando há síndrome clássica de aspiração broncopulmonar em pacientes com rebaixamento do nível de consciência como as decorrentes de intoxicação por álcool, overdose por drogas ou após convulsões em pacientes com patologia gengival ou transtorno da motilidade esofageana (MANDELL *et al*, 2007).

Para iniciar terapia empírica sempre será necessário pensar em fatores de risco relacionados ao paciente para estabelecer o melhor esquema de antibióticos a ser instituído para cada situação, principalmente naqueles pacientes que necessitarão de cuidados intensivos.

A avaliação microbiológica geralmente é necessária nos casos em que a pneumonia possa ser causada por agentes que não respondam ao regime empírico padrão, como espécies de *Legionella*, Influenza A e B, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) ou agentes de bioterrorismo (FILE, 2008).

A emergência de *S.pneumoniae* resistentes a drogas (Drug-Resistant Streptococcus Pneumoniae – DRSP) é bem documentada. Esta resistência estabilizou nos últimos anos, sendo que a resistência a penicilinas e cefalosporinas podem até estar diminuindo, mas a macrolídeos continua aumentando. São fatores de risco para infecção por DRSP: idade menor que 02 anos ou maior que 65 anos, presença de comorbidades, tratamento com beta-lactâmicos nos últimos 03 meses, alcoolismo, imunossupressão por doença ou terapias, ou exposição de crianças a centro de cuidados diário. A terapia recente ou repetidos cursos de tratamento com beta-lactâmicos, macrolídeos ou fluorquinolonas são fatores de risco para surgimento de *S.pneumoniae* resistente à mesma classe da droga utilizada. Atualmente 15-30% de *S.pneumoniae* em todo o mundo são multiresistentes a drogas (resistência a \geq 03 classes de antibióticos) (LYNCH, 2009).

Condições	Patógenos comumente encontrados
Alcoolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaeróbios orais, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
DPOC e/ou tabagismo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella sp.</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> .
Aspiração	Enterobacterias, anaeróbios orais.
Abscesso pulmonar	CA-MRSA, anaeróbios orais, pneumonia endêmica fúngica, <i>M. tuberculosis</i> , micobactérica atípica.
Exposição a morcego ou pássaros	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposição a pássaros	<i>Chlamydophila psittaci</i> (gripe aviária)
Exposição a coelhos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposição a fazendas com animais ou gatos	<i>Coxiella burnetti</i> (Febre Q)
HIV (inicial)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> .
HIV (tardio)	Os patógenos listados para a infecção inicial mais <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , micobactéria atípica (principalmente <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Estadia em hotel ou navio	<i>Legionelle sp.</i>
Viajar ou residir no sudoeste dos Estados Unidos	<i>Coccidioides sp.</i> , <i>Hantavirus</i>
Viajar ou residir no sudoeste e leste da Ásia	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , influenza aviária, SARS.
Influenza ativa em comunidades	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. Influenzae</i> .
Tosse > 2 semanas ou vômito após tosse	<i>Bordetella pertussis</i>
Doença pulmonar estrutural (ex. bronquiectasias)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> .
Uso de drogas injetáveis	<i>S.aureus</i> , anaeróbios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i> .
Obstrução endobrônquica No contexto do bioterrorismo	Anaeróbios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>S. aureus</i> . <i>Bacillus anthracis</i> (antraz), <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella tularensis</i> (tularemia).

Quadro 5. condições epidemiológicas e / ou fatores de risco associados à pneumonia adquirida na comunidade por patógenos específicos.

Fonte: Consenso Americano / IDSA 2007

* CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido na comunidade; DPOC:Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SARS:Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Em estudo realizado com 262 pacientes hospitalizados por PAC que receberam terapia direcionada e terapia empírica (com antibióticos recomendados pelo consenso americano de 1993), foi observado que não houve diferença significativa em tempo de internação, mortalidade em trinta dias, tempo de melhora da febre e falência terapêutica quando se comparou estes dois grupos de pacientes (EERDEN *et al.*, 2005).

A terapia dirigida proporciona a redução de efeitos adversos, de custos e diminui a indução de resistência antimicrobiana (CORRÊA *et al.*, 2009).

4.3.2 Monoterapia X Terapia combinada

A incidência de PAC grave por patógenos atípicos pode variar entre 20 a 30% dos casos de acordo com a região estudada (ARNOLD *et al.*, 2007), porém o real valor para cobertura de bactérias atípicas no tratamento empírico ainda não é consenso.

Estudos que compararam monoterapia com fluorquinolonas e monoterapia para não-atípicos não observaram diferenças na mortalidade. Entretanto quando se observa maior incidência de *Legionella* na população estudada, o sucesso clínico é substancialmente maior (ROBENSHTOK *et al.*, 2005).

Outro estudo de metodologia mais qualificada que analisou mais de 4300 pacientes hospitalizados por PAC observou que o regime antimicrobiano com cobertura para bactérias atípicas foi associado com significativa redução no tempo de estabilização clínica, tempo de hospitalização e mortalidade relacionada a PAC (ARNOLD *et al.*, 2007).

Verifica-se que estudos prospectivos de metodologia mais apropriada ainda são necessários para indicar, de maneira definitiva, a terapêutica combinada para o tratamento empírico da PAC em pacientes hospitalizados que não necessitam de internação em UTI (ROBENSHTOK *et al.*, 2005).

4.3.3 Antibióticos recomendados

A maior parte dos pacientes hospitalizados é tratada com antibioticoterapia venosa, entretanto pacientes sem doença severa ou fatores de risco para tal, podem ser

tratados com antibioticoterapia via oral, principalmente fluorquinolonas (LODE, 2002).

Em pacientes com PAC que necessitam de hospitalização, a escolha para o esquema antimicrobiano a ser instituído será baseada no local de internação do paciente: UTI ou não-UTI. Geralmente são tratados com antibioticoterapia empírica.

A descrição a seguir do regime de antibióticos atualmente recomendados para tratamento de PAC grave foi orientada pelo Consenso de Tratamento de Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos, publicado em 2007 na *Clinical Infectious Diseases* tendo como colaboradores a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas e a Sociedade Torácica Americana (IDSA/ATS).

1. Terapêutica recomendada para pacientes hospitalizados sem indicação de UTI :
 - Monoterapia com Fluorquinolona respiratória (levofloxacina EV ou VO 750mg / dia ou moxifloxacina EV ou VO 400mg / dia ou gemifloxacina VO 320mg / dia);
 - Associação de Beta-lactâmico (ceftriaxone EV 1 a 2g/dia, cefotaxime EV 1 a 2g 8/8h ou ampicilina-sulbactam EV 1,5 a 3g 6/6h) **com** Macrolídeo (azitromicina EV ou VO 500mg / dia ou claritromicina EV ou VO 500mg 12/12h). Doxiciclina (EV ou VO 100mg 12/12h) pode ser alternativa aos macrolídeos.
2. Terapêutica recomendada para pacientes hospitalizados em UTI :
 - Associação de Beta-lactâmico (ceftriaxone EV 1 a 2g/dia, cefotaxime EV 1 a 2g 8/8h ou ampicilina-sulbactam EV 1,5 a 3g 6/6h) **com** Macrolídeo (azitromicina EV 500mg / dia) ou Fluorquinolona respiratória (levofloxacina EV 750mg / dia ou moxifloxacina EV 400mg / dia) – Em pacientes sem fator de risco para infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ou MRSA;
 - Associação de Beta-lactâmico antipseudomonas (Piperacilina-tazobactam EV 4,5g 6/6h ou Imipenem EV 500mg 6/6h ou Meropenem EV 1g 8/8h ou

Cefepime EV 2g 8/8h ou Ceftazidime EV 2g 8/8h) **com** Ciprofloxacina (EV 400mg 8/8h) ou Levofloxacina (EV 750mg / dia) – Em pacientes com risco de infecção por *P.aeruginosa* (particularmente com bronquiectasias, DPOC ou uso de corticosteróides) ou outros patógenos resistentes;

- Associação de Aztreonam (EV 2g 6/6h ou 8/8h) **com** Levofloxacina (EV 750mg / dia) ou Moxifloxacina (EV 400mg / dia) – Em pacientes com hipersensibilidade a penicilinas.

- O uso de cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos podem ser feito com cautela naqueles pacientes que apresentaram reação leve com o uso prévio de penicilinas, mas estão contra-indicados em pacientes que apresentaram reação grave (IgE mediada, Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise tóxica epidérmica).

- Monoterapia com Vancomicina (EV 15mg/kg 12/12h) ou Linezolida (EV 600mg 12/12h) – Em pacientes com suspeita de infecção por CA-MRSA (pneumonia necrotizante / cavitária ou empiema).

- Clindamicina (EV 600mg 8/8h) como alternativa se o patógeno isolado for suscetível.

- Se MRSA não for isolado, a terapêutica dirigida para este agente deve ser suspensa.

4.3.4 Duração do tratamento e tempo de hospitalização

O início da terapêutica na suspeita clínica de pneumonia adquirida na comunidade deve ser realizado na admissão do paciente no Departamento de Emergência. Estudos mostraram uma redução significativa da mortalidade em pacientes que receberam antibioticoterapia precoce, principalmente se realizada até 04 (quatro) horas da admissão (HOUCK *et al.*, 2004) . Esta janela de tempo ideal ainda é discutível, pois a pressão exercida para administrar antibióticos em tempo curto, pode induzir a erros no diagnóstico de PAC (CORRÊA *et al*, 2009).

A transição de antibioticoterapia endovenosa para via oral deve ser realizada quando houver melhora clínica, estabilidade hemodinâmica, capacidade de ingesta e funcionamento adequado do trato gastrointestinal. Entendem-se por estabilidade clínica a observação das seguintes variáveis clínicas:

- a) Temperatura $\leq 37,8$ °C
- b) Freqüência cardíaca ≤ 100 bpm
- c) Freqüência respiratória ≤ 24 ipm
- d) Pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg
- e) Saturação arterial de oxigênio $\geq 90\%$ ou $pO_2 \geq 60$ mmHg em ar ambiente
- f) Capacidade de manter ingesta via oral
- g) Estado mental normal (suficiente para ingesta oral segura) (RAMIREZ *et al*, 1995).

A administração de terapia endovenosa prolongada (10 dias) quando comparada a transição precoce para via oral (48 horas) não demonstrou menores índices de falência terapêutica ou menor tempo para melhora clínica. Todavia observou-se maior tempo de hospitalização (11 X 06 dias) no grupo endovenoso prolongado (MANDELL *et al*, 2007).

A alta hospitalar deve ser individualizada, respeitando-se características individuais de cada paciente. Pacientes idosos geralmente necessitam de maior tempo até estabilização com melhora clínica.

Em linhas gerais, a internação hospitalar deve ser encerrada assim que se alcançar a estabilidade clínica, inexistam problemas clínicos ativos e se identifique um ambiente seguro para a continuidade do tratamento fora do nosocômio. Não é necessário, com base nas evidências atuais, manter o paciente hospitalizado para observação de adequação da terapia oral por tempo superior a um dia (MANDELL *et al*, 2007).

Medidas de reabilitação devem ser iniciadas precocemente evitando retardos na alta hospitalar. Sempre que possível, recomenda-se a utilização após a alta hospitalar da mesma medicação ou classe de droga utilizada na internação. Para pacientes recebendo terapêutica combinada (beta-lactâmico + macrolídeo), a manutenção de monoterapia com macrolídeo somente será segura nos casos onde o patógeno responsável identificado não corresponder ao *S. pneumoniae* resistente a penicilina (DRSP) ou enterobacterias (ZERVOS, *et al.*, 2004).

A maioria dos pacientes evolui com estabilidade clínica em 03 a 07 dias tornando as terapêuticas muito prolongadas desnecessárias. O tempo médio de tratamento tem sido superior a 07 – 10 dias. Entretanto estudos controlados avaliando menor duração da terapia apresentam resultados similares (MANDELL *et al*, 2007).

A partir de dados obtidos em estudos que testaram o uso de Azitromicina por 03 a 05 dias e estudos comparativos de Levofloxacina 750mg / dia por 05 dias X 500mg / dia por 07 a 10 dias, recomenda-se tempo médio de tratamento de 05 dias como efetivo para a cura de PAC com evolução usual (MANDELL *et al*, 2007).

Desta forma pacientes com PAC deverão ser tratados por no mínimo 05 dias, com febre resolvida por 48 a 72 horas e não apresentarem mais de um sinal de instabilidade clínica mencionadas anteriormente, antes da suspensão da terapia (MANDELL *et al*, 2007).

Terapêutica prolongada pode ser necessária quando não se consegue efetividade contra o patógeno identificado no início da terapia, também nos casos de complicações extra-pulmonares (endocardite, meningite, empiema) ou em infecções ocasionadas por *S.aureus*, *P.aeruginosa* e demais patógenos não usuais. Contudo, o tratamento por 15 dias parece ser suficiente, reservando tempos superiores para os casos que evoluem com necrose ou cavitação pulmonar, onde o fim da terapêutica deverá ser individualizado de acordo com a resposta clínica / radiológica (MANDELL *et al*, 2007).

4.3.5 Falência Terapêutica

A maioria dos pacientes com diagnóstico de PAC responde adequadamente à terapêutica inicial instituída, porém 6-15% dos pacientes que necessitam de hospitalização podem responder de maneira inadequada, principalmente nas primeiras 72 horas de admissão. Em pacientes que necessitam de internação em UTI as taxas podem ser mais elevadas chegando até 40% (ARANCIBIA, *et al*, 2000).

A mortalidade é muito mais elevada em pacientes que não respondem à terapêutica quando comparada aos pacientes que respondem. Há relatos de mortalidade de até 49% em pacientes com falência terapêutica em pacientes hospitalizados por PAC (MANDELL *et al*, 2007).

São dois os padrões de resposta inaceitáveis encontrados em pacientes internados, podendo ser precoce (nas primeiras 72 horas) ou tardio (após 72 horas de admissão). O primeiro é compreendido como a progressão da pneumonia com piora clínica e evolução para insuficiência respiratória aguda e/ou choque (nas primeiras 72 horas de admissão). O segundo padrão é caracterizado pela não resposta clínica após 72 horas de admissão (persistência da febre, taquicardia, taquipnéia, hipotensão, hipoxemia e/ou confusão mental). Pacientes com escore de PSI elevado podem evoluir com resposta clínica mais lenta, neste caso a mudança da terapêutica inicial deve ser ponderada e modificada se piora clínica ou isolamento de patógeno alternativo em cultura (MANDELL *et al*, 2007).

Como fatores de risco relacionados com falência terapêutica precoce têm-se: escore PSI > 90, inadequação terapêutica, infecção por *Legionella sp.*, por bactérias gram negativas e infiltrados multilobares. Em relação à falência tardia, foi encontrado: doença hepática crônica, derrame pleural, infiltrados multilobares, cavitações, leucopenia, e PSI elevado (ARANCIBIA, *et al*, 2000).

Há também fatores associados que diminuem o risco de evolução para falência precoce, que são idade > 65 anos e terapêutica corretamente empregada. Vacinação prévia, DPOC e terapia com fluorquinolonas diminuem o risco relacionado à falência tardia (ROSÓN, *et al*, 2004).

Dados existentes sugerem que resistência do patógeno a macrolódeos e fluorquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina) resulta em falência clínica. Até o momento não foi relatada nenhuma falha terapêutica com o uso das novas fluorquinolonas (moxifloxacina e gemifloxacina) (MANDELL *et al*, 2007).

Progressiva (insuficiência respiratória, choque)	
< 72 h	<ul style="list-style-type: none"> Gravidade da apresentação da doença Microorganismo não tratado Patógenos incomuns (micobactéria, vírus, Nocardia sp., fungos) Resistência antimicrobiana Complicação infecciosa Pulmonar (empiema, derrame parapneumônico) Metastática (endocardite, meningite, artrite) Causa não-infecciosa Diagnóstico incorreto (TEP, SDRA, vasculite)
> 72h	<ul style="list-style-type: none"> Complicação infecciosa Superinfecção hospitalar Exacerbação da doença subjacente Causa não-infecciosa (TEP, IAM) Não-responsiva (persistência de sintomas)
> 72h	<ul style="list-style-type: none"> Microorganismo não-responsivo Não-coberto Resistente Complicação local (empiema, derrame parapneumônico) Superinfecção hospitalar Causas não-infecciosas Complicação da pneumonia (POC) Diagnóstico incorreto (TEP, ICC, vasculite, DII, neoplasia) Febre relacionada ao antibiótico

Quadro 4. Principais causas e padrão do fracasso terapêutico.

Fonte: CORRÊA *et al* (2009, p.587)

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

Alguns marcadores biológicos também demonstraram ter benefício na identificação de pacientes com risco aumentado em evoluir com falência terapêutica. Níveis elevados de Proteína C reativa, Procalcitonina, Interleucina 6 e 8 no primeiro dia de

internação foram associados a maior índice de falência terapêutica. Destes marcadores, Proteína C reativa e Interleucina 6 foram os melhores preditores de falência terapêutica, quando apresentaram níveis elevados na internação ($\geq 21,9$ mg/dl e ≥ 169 pg/ml, respectivamente) (MENÉNDEZ *et al*, 2008).

Em pacientes que não estão respondendo ao tratamento, utiliza-se como recurso: transferência do paciente para um nível maior de cuidados, solicitar mais exames diagnósticos ou alteração da terapêutica inicialmente instituída (MANDELL *et al*, 2007).

A causa mais comum de falência terapêutica é a resposta inadequada do hospedeiro ou presença de patógeno incomum como causador da PAC ao invés de antibioticoterapia inadequada (se usados antibióticos recomendados). Deve-se levar em consideração na admissão os fatores de risco para infecção por bactérias não usuais e não negligenciar provável infecção viral, que em adultos pode corresponder a 10-20% dos casos. Pesquisar também causas extra-pulmonares de febre, como cateter intravascular, foco urinário, abdominal e infecções cutâneas, principalmente em pacientes internados em UTI (MANDELL *et al*, 2007).

Em pacientes que evoluíram com falência terapêutica, uma abordagem sistemática com procedimentos invasivos, não invasivos e de imagem, foi obtido um diagnóstico correto em 73% destes pacientes (ARANCIBIA, *et al*, 2000).

Hemoculturas devem ser realizadas quando houver piora clínica. Nestes casos, se houver associação com bacteremia, as hemoculturas têm ainda maior acurácia, mesmo com antibioticoterapia realizada previamente. Hemoculturas positivas estão associadas a patógenos resistentes a terapia empírica ou a sítios metastáticos, como endocardite ou artrite (MANDELL *et al*, 2007).

A utilidade da realização de cultura de secreção traqueal é menor e deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados, já que bacilos gram negativos podem causar colonização precocemente. Ao realizar broncoscopia, uma etiologia foi determinada em 44% de pacientes com PAC (principalmente dos que não responderam à terapia). Apesar dos benefícios destes resultados, e em contraste com pneumonia associada a ventilação mecânica, não há estudos comparando a

utilidade deste procedimento em pacientes com falência terapêutica associada a PAC (MANDELL *et al*, 2007).

Os testes de antígenos urinários são importantes, pois permanecem positivos por vários dias após instituição da terapêutica (MANDELL *et al*, 2007).

A tomografia computadorizada de tórax pode evidenciar derrame pleural, abscesso pulmonar ou obstrução brônquica. Toracocentese está indicada quando há presença de derrame parapneumônico em pacientes com falência respiratória. A broncoscopia é importante quando há obstrução de vias aéreas, como as causadas por corpo estranho ou neoplasia. Lavado broncoalveolar pode fazer diagnóstico diferencial com doenças não infecciosas, evidenciando alveolite linfocítica ao invés de neutrofílica, viral ou infecção por *Clamydophila*. Toracoscopia pode ser necessária para realizar biópsia pulmonar (MANDELL *et al*, 2007).

4.3.6 Tratamento Adjuvante

O benefício da terapia adjuvante para PAC tem sido evidente ao longo dos séculos. Muitos pacientes sobreviveram a PAC na era pré-biótica com medidas de suporte, como o controle da temperatura, a hidratação, nutrição e fisioterapia. A ênfase na terapia adjuvante diminuiu na década de 1940 com a descoberta da penicilina ocasionando redução substancial da mortalidade devida a PAC (WUNDERINK, 2009).

- Corticosteróides

A resposta inflamatória sistêmica secundária a PAC tem papel central na morbidade e mortalidade desta doença. Portanto, reduzir a inflamação tornou-se área de interesse para estudos.

Os glicocorticóides são os mais potentes anti-inflamatórios fisiológicos e atuam em inúmeros genes envolvidos na homeostasia estresse-relacionada.

Estudos com pequeno número de pacientes apresentam resultados favoráveis ao uso de corticosteróides de forma adjuvante a terapia antimicrobiana, já no início do tratamento (BARTLETT, 2008; SCHNEEBERGER, P.M., *et al*, 2004). Resolução

precoce dos sintomas, melhora do índice de oxigenação (relação $\text{PaO}_2 \times \text{FiO}_2$), do Raio X de Tórax, queda da PCR e redução do número de disfunções orgânicas foram destacados como prováveis benefícios após 07 dias de corticoterapia (SNIJDERS *et al*, 2010).

Estes resultados mais favoráveis foram observados em análise de subgrupos de pacientes considerados mais graves. Pacientes admitidos em terapia intensiva com choque séptico refratário ou síndrome da angústia respiratória no adulto (SARA) com grave comprometimento da oxigenação e portadores de PAC representam o grupo com maior benefício (NAWAB, *et al.*, 2007).

Entretanto pesquisa multicêntrica randomizada recente analisou 1400 casos de PAC em pacientes com critérios de gravidade diferentes. Nenhum benefício foi observado em pacientes hospitalizados sem sepse grave ou que necessitaram de ventilação mecânica (SNIJDERS *et al*, 2010). Ainda, houve um maior número de reinternações no grupo que recebeu corticoterapia, o que pode ter sido atribuído pela descontinuação súbita do esteróide, gerando inflamação sistêmica rebote (MARIK *et al*, 2008).

Baseado nas evidências atuais, glicocorticóides não são recomendados em pacientes hospitalizados com PAC, especialmente nos pacientes menos graves. Pacientes com choque séptico refratário ou portadores de SARA com grande prejuízo da oxigenação podem apresentar benefício com a terapia, mas devem ser administrados em doses baixas (< 2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) (MARIK *et al*, 2008) e com retirada gradual e lenta. Novos estudos com melhor metodologia para o tema precisam ser realizados e ter seus resultados confirmados (SNIJDERS *et al*, 2010).

- Proteína C ativada (Drotecogina alfa ativada)

A Drotecogina alfa ativada é a primeira terapia imunomodulatória aprovada para sepse grave. Nos Estados Unidos o Food and Drug Administration (FDA) recomenda o uso de drotecogina alfa ativada para pacientes com alto risco de morte. O critério de alto risco sugerido pelo FDA foi o *Acute Physiologic and Chronic Health Assessment* (APACHE II) com escore ≥ 25 . No subgrupo PAC a redução do

risco absoluto de morte foi equivalente àquela observada no subgrupo com escore APACHE II ≥ 25 . Os maiores benefícios na redução da mortalidade foram identificados no subgrupo de pacientes infectados por *S.pneumoniae* (MANDELL *et al*, 2007).

A Agência Reguladora Européia (ERS) sugere disfunção de dois órgãos como critério para a administração da Drotecogina alfa ativada, mas no subgrupo PAC não houve alteração na mortalidade quando este critério foi seguido, sugerindo benefício adicional somente no subgrupo de disfunção de um órgão, o hemodinâmico (LATERRE *et al*, 2005).

Pacientes com PAC e choque séptico refratário, com alto risco de morte, deverão ser considerados para o tratamento com drotecogina alfa ativada nas primeiras 24 horas, na ausência de contra-indicação para o uso.

- Ventilação não invasiva

Pacientes com hipoxemia ou desconforto respiratório poderão beneficiar-se da Ventilação Não Invasiva (VNI) quando rigorosamente monitorizados, a não ser que exista indicação de intubação endotraqueal imediata em função de hipoxemia severa ($PaO_2 / FiO_2 < 150$) e doença alveolar bilateral. O subgrupo de pacientes com maior benefício é o da doença pulmonar obstrutiva crônica. Incapacidade de eliminar secreções, rebaixamento do nível de consciência e acidose respiratória nova bem como incapacidade de queda no PCO_2 devem prontamente indicar a intubação endotraqueal. Os benefícios para PAC com síndrome da angústia respiratória no adulto ainda não são claros (CONFALONIERI *et al*, 1999).

4.4 PROFILAXIA POR VACINAS:

4.4.1 Vacinação Anti-Influenza

A vacinação que ocorre anualmente visa prevenir a gripe e suas complicações, ocasionando impacto indireto na redução das internações hospitalares, mortalidade evitável e dos gastos com medicamentos para tratamento das infecções secundárias (BRASIL, 2009). A vacina é segura e constituída de vírus inativados.

A aplicação anual desta vacina está preconizada para determinados grupos de indivíduos com maior risco de contrair influenza e de apresentar complicações (CORRÊA *et al*, 2009).

No Brasil entre os anos de 2001 e 2007, as Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) representaram a terceira causa de óbito na população ≥ 60 anos, antecedidas por doenças do aparelho circulatório e neoplasias (BRASIL, 2009).

Alguns estudos demonstraram que na população idosa a vacinação pode reduzir entre 32% e 45% o número de hospitalizações por pneumonia e em 39% e 75% a mortalidade global (BRASIL, 2009).

Consideram-se indivíduos adultos com risco elevado de complicações da gripe (CORRÊA *et al*, 2009):

- a) Adultos com idade ≥ 50 anos;
- b) Portadores de patologias crônicas pulmonares (inclusive asma), cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica), renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas;
- c) Imunossupressão (congenita ou adquirida);
- d) Distúrbios neuromusculares (pelo comprometimento funcional pulmonar e dificuldade em mobilizar secreções respiratórias);
- e) Gestantes, mulheres amamentando e que desejam engravidar nas estações de maior prevalência de gripe;
- f) Residentes em asilos e pertencentes a assistência domiciliar;
- g) Potenciais transmissores de vírus para indivíduos de maior risco;
- h) Profissionais de saúde, inclusive os que prestam serviço de assistência domiciliar;
- i) Cuidadores de crianças (< 5 anos) e adultos com mais de 50 anos, principalmente se portadores de doenças com risco de complicações.

A vacina anti-Influenza está contra-indicada em (BRASIL, 2009):

- a) Pessoas com história de reação anafilática prévia, relacionada a ovo de galinha e seus derivados e também a qualquer componente da vacina;
- b) Pessoas com história de alergia severa à proteína do ovo da galinha;
- c) Pessoas que apresentaram reações anafiláticas graves com doses anteriores.

Em algumas situações deve-se ter precaução para aplicação da vacina, como em doenças agudas febris moderadas ou graves (adiar vacinação até resolução do quadro) e pessoas com história progressiva de Guillain-Barré (algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a Síndrome de Guillain-Barré) (BRASIL, 2009)

4.4.2 Vacinação Antipneumococcica

A doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae* é a maior causa de morbimortalidade nos Estados Unidos, com um número estimado de 43.500 casos e 5.000 mortes entre pessoas de todas as idades no ano de 2009; sendo 84% destas mortes ocorridas em adultos (MMWR, 2010).

Aproximadamente 20% dos indivíduos com 80 anos ou mais morrem de bacteremia pneumocócica. A cápsula bacteriana, constituída de polissacarídeos, é o principal elemento responsável por sua virulência. Vacinas compostas por polissacarídeos têm sido usadas para prevenir as infecções invasivas causadas pelo pneumococo e a mais utilizada atualmente contém 23 polissacarídeos alvo, dos 90 sorotipos conhecidos (CORRÊA *et al*, 2009).

Atualmente a vacinação está recomendada (MMWR, 2010):

- a) Adultos com idade ≥ 65 anos;
- b) Adultos com idade compreendida entre 19 e 64 anos imunocompetentes, mas portadores de doença cardíaca crônica (exceto hipertensão arterial), doença pulmonar crônica (incluindo DPOC e asma), diabetes mellitus,

fístula liquórica, implante coclear, alcoolismo, doença hepática crônica e tabagistas;

- c) Adultos com idade compreendida entre 19 e 64 anos com asplenia funcional ou anatômica (anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias, asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou esplenectomia);
- d) Adultos com idade compreendida entre 19 e 64 anos imunossuprimidos - infecção por HIV, insuficiência renal, síndrome nefrótica, leucemias, linfomas, neoplasias, uso crônico de imunossupressores (incluindo uso prolongado de corticosteróides sistêmicos) e radioterapia, transplante de órgãos sólidos e mieloma múltiplo;
- e) Pessoas que receberam vacinação antes dos 65 anos de idade devem receber outra dose da vacina aos 65 anos ou após, se pelo menos 05 anos se passarem desde a dose anterior. Aqueles que receberam dose aos 65 anos ou após, devem receber somente uma dose;
- f) *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* não recomenda a revacinação de rotina para a maioria das pessoas para as quais foi indicada vacinação (devido a incerteza quanto ao benefício clínico e a segurança). Está recomendada quando houver mais de 05 anos da primeira dose em pessoas com idade entre 19 e 64 anos portadoras de asplenia funcional ou anatômica e pessoas imunossuprimidas.

O tabagismo está relacionado com um maior risco de doença invasiva causada pelo pneumococo e sua cessação reduz este risco. Um estudo mostrou que o risco de doença invasiva por pneumococo reduz aproximadamente 14% a cada ano após suspensão do cigarro, podendo retornar a risco similar a pessoas que nunca fumaram em aproximadamente 13 anos. A orientação para cessação de tabagismo deve fazer parte do tratamento para tabagistas independente da condição de imunização (MMWR, 2010).

5 CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura, as pneumonias são doenças inflamatórias, agudas e que podem ser causadas por vírus, bactérias ou fungos, que acometem os espaços aéreos. A pneumonia bacteriana aguda caracteriza-se por ser uma infecção do parênquima pulmonar que pode ser adquirida na comunidade ou no hospital. A PAC acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou surge nas primeiras quarenta e oito horas da admissão.

As diretrizes clínicas para o tratamento empírico da PAC são formuladas em conjunto pela Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e pela Sociedade Americana do Tórax (ATS), mas ainda são controversas e inconsistentemente aplicadas. O início da terapêutica empírica adequada pode ser um desafio, principalmente diante do crescente índice de resistência entre as cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

De acordo com a descrição da maioria dos pacientes acometidos pela PAC são tratados de forma empírica, pelo fato de o agente etiológico não ser identificado até o momento da decisão terapêutica. A escolha do agente antimicrobiano baseia-se no patógeno mais prevalente, na presença de comorbidade e fatores de risco associados ao paciente. O patógeno mais frequentemente associado a PAC é o *S. pneumoniae*.

A maior parte dos pacientes hospitalizados são tratados com antibioticoterapia venosa, porém aqueles que não se encontram com doença severa ou fatores de risco para tal, podem ser tratados com antibioticoterapia via oral, principalmente fluorquinolonas. Em pacientes que necessitam de hospitalização, o uso do esquema antimicrobiano será baseado no local de internação do paciente: UTI ou não-UTI. A partir desta triagem na admissão, inicia-se antibioticoterapia empírica e específica para os agentes mais prevalentes em determinadas situações. A cobertura antibiótica para pacientes internados em UTI deve sempre ser mais ampla, pela alta probabilidade de associação da PAC com patógenos como enterobactérias, *Legionella sp.* e *S. aureus*. A cobertura antibiótica para patógenos atípicos é sempre recomendada, mesmo se paciente não estiver internado em UTI.

Ressalta-se que o início da terapêutica em situações de suspeita clínica de PAC deve ser realizado no ato da admissão do paciente no Departamento de Emergência, principalmente se a terapêutica for realizada até quatro horas da admissão. De acordo com a literatura, o tempo ideal para iniciar a terapêutica ainda é controversa, porque, a pressão exercida para administrar antibióticos em tempo curto, pode induzir a erros no diagnóstico de PAC.

A maioria dos pacientes acometidos pela PAC responde adequadamente à terapêutica inicial, mas de 6 a 15% dos pacientes que necessitam de hospitalização podem responder de maneira inadequada, principalmente nas primeiras 72 horas de admissão. No caso de pacientes que necessitam de internação em UTI as taxas podem se apresentar mais altas, podendo alcançar até 40%.

Existem marcadores biológicos que demonstram benefício para identificar pacientes com maior risco e maior probabilidade de evoluir para falência terapêutica, como os elevados níveis de Proteína C reativa, Procalcitonina, Interleucina 6 e 8 no primeiro dia de internação. Dos marcadores apontados, a Proteína C reativa e a Interleucina 6 são os melhores preditores de falência terapêutica, quando apresentaram níveis elevados na internação ($\geq 21,9$ mg/dl e ≥ 169 pg/ml).

Os pacientes com PAC que não respondem ao tratamento têm como recurso a transferência do mesmo para um nível maior de cuidados, solicitar mais exames diagnósticos ou alteração da terapêutica inicialmente instituída.

A principal causa da falência terapêutica é a inadequada resposta do hospedeiro ou presença de patógeno incomum como causador da PAC ao invés de antibioticoterapia inadequada, caso forem utilizados antibióticos recomendados. Deve-se levar em consideração os fatores de risco para infecção por bactérias não usuais e não negligenciar provável infecção viral, que em adultos pode corresponder a 10-20% dos casos. Deve também pesquisar, principalmente em pacientes internados em UTI, as causas extra-pulmonares de febre, foco urinário, cateter intravascular, foco abdominal e as infecções cutâneas.

A aplicação de vacinas anti-influenza está preconizada para os grupos de indivíduos que apresentam maior risco de contrair influenza e de apresentar complicações. A

vacina antipneumococcica aparentemente previne formas invasivas e graves das infecções pelo pneumococo, mesmo que sua ação no intuito de prevenir infecções em populações idosas e com imunidade baixa ainda seja discutido. A maioria dos estudos preconiza a redução da mortalidade, por isso recomenda-se a vacina para indivíduos com fatores de risco e maiores de 65 anos.

Indivíduos tabagistas têm um risco maior de doença invasiva causada pelo pneumococo, a redução do risco acontece com a diminuição do uso do tabaco. Portanto, a cessação de tabagismo deve fazer parte do tratamento independente da condição de imunização.

6 REFERÊNCIAS

ARANCIBIA F, *et al.* Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000; vol.162, nº 1, p.154-60.

ARNOLD, Forest W. *et al.* A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community-acquired Pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med**, Vol 175. p. 1086–1093, 2007.

BARTLETT, John G.. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. **Up to Date**, 2011. Disponível em <<http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults>>. Acesso em: 16 de mai, 2011.

_____. Is activity against “atypical” pathogens necessary in the treatment protocols for communiyt-acquired pneumonia? Issues with combination therapy. **Clin Infect Dis.** 2008; vol. 47, nº 3, S232.

BOUSSEKEY, Nicolas *et al*, Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. 2006. **Intensive Care Medicine**, Vol. 32; nº 3, p.469-472.

BRASIL. **Campanha do idoso**. Ministério da Saúde. 2009. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=153>. Acesso em 2 de junho, 2011.

_____. **Informações de Saúde**. Datasus. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CARDOSO, AP *et al.* Pneumonias adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. **Projeto Diretrizes**. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2001. Disponível em <http://www.projetediretrizes.org.br/projeto_diretrizes/080.pdf>. Acesso em 26 de mai, 2011.

CONFALONIERI, Marco *et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of

noninvasive ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. Vol. 160, nº 5, Nov, 1999, p.1585-1591.

CORRÊA, Ricardo de Amorim *et al.* Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes – 2009. Diretrizes da SBPT, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2009, vol. 35, nº 6, p. 574-601.

EERDEN, M M van der *et al.* Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. **Thorax – An International Journal of Respiratory Medicine**. 2005; vol.60, p.672–678.

FINE, M.J. *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. **N Engl J Med**. 1997, vol. 336, nº 4, p.243-50.

FILE, Thomas M.. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. **Up to Date**. 2011. Disponível em <www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?source=search_result&selectedTitle=1>. Acesso em 29 de mai, 2011.

HOUCK, Peter M. *et al.* Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. **Arch Intern Med**; vol. 164, mar, 22, 2004, p.637-644.

JOHANSSON, Niclas *et al.* Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. **Clinical Infectious Diseases**, 2010.

LATERRE, P.F. *et al.* Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study, 2007. **Crit Care Med**. 2005, vol.33, nº 5, p.952-61.

LODE, H. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label,

multicenter study of clinical efficacy and tolerability. **Clin. Ther.** 2002 Nov; vol. 24, nº 11, p.1915-36.

LYNCH, Joseph P.. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter? **Respir Crit Care Med Semin.** 2009, vol. 30, nº 2, p.210-238.

MANDELL, Lionel A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. **IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults.** CID 2007:44.

MARIK, P.E. *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical illness: recommendations of an international task force. **Crit Care Med**, 2008, vol.36, p.1937–1949.

MENÉNDEZ, Rosário *et al.* Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. **THORAX – An International Journal of Respiratory Medicine.** 2008, vol. 63, p.387.

MITTL Jr, R.D. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** 1994 Mar; vol. 149, nº 3, p.630-5.

MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report. **Centers for Disease Control and Prevention.** Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). 2010, Sep, vol 59, nº 34, p.1102-6.

NABA, MR, *et al.* Emergence of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Lebanon: A report of three cases. **Journal Infect Public Health**, vol.10.p.10-16, 2010.

NAWAB, Q *et al.* Glucocorticoid treatment in severe community-acquired pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med**; 2007; vol.175, p.A594.

RAMIREZ, Julio A.. *et al.* Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. **Arch Intern Med.** 1995, vol. 155, nº 12, p.1273-6.

ROBENSHTOK, E. *et al.* Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. **Database of Systematic Reviews**, 2008, vol. 1, p.1126-29.

ROCHA, Rosali Teixeira *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. **Jornal de Pneumologia**, vol.26, nº 1 – jan-fev de 2000.

ROSÓN B, *et al.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. **Arch Intern Med**. 2004; vol.164, nº 5, p.502-8.

SCHNEEBERGER, P.M., *et al.* Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection. **Scand J Infect Dis**, 2004, vol. 36, p.269.

SNIJDERS, Dominic *et al.* Efficacy of Corticosteroids in Community-acquired Pneumonia. A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2010, Vol 181. pp 975–982.

SYRJÄLÄ, Hannu *et al.* High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. **Clin Infect Dis**. 1998, vol. 27, nº 2, p.358-363.

QUEIROZ, Marla Gonçalves de; SOUZA, Marta Antunes de. Pneumonias bacterianas. In. PORTO, Celmo Celso; PORTO, Arnaldo Lemos. **Vade Mecum de clínica médica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

ZERVOS, M. *et al.* Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. **Treat Respir Med**, 2004; 3:329–36.

WUNDERINK, Richard G.. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia. **Respir Crit Care Med Semin**. 2009, vol 30, nº 2, p.2146-2153.

