

Daniel Joelsons

Estudo prospectivo de investigação de etiologias de pneumonia comunitária grave no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof. Dra. Ho Yeh Li

São Paulo

2023

Daniel Joelsons

Estudo prospectivo de investigação de etiologias de pneumonia comunitária grave no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof. Dra. Ho Yeh Li

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Joelsons, Daniel

Estudo prospectivo de investigação de etiologias de pneumonia comunitária grave no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Daniel Joelsons. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Ho Yeh Li.

Descritores: 1.Pneumonia/etiologia 2.Pneumonia associada a assistência à saúde 3.Pneumonia grave 4.Técnicas de diagnóstico molecular

USP/FM/DBD-251/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

A meus pais, que sempre me deram força para estudar e incentivaram a realização do meu doutorado. Obrigado por serem meu exemplo!

À Marília, minha mulher, que sempre esteve ao meu lado em cada passo dessa jornada. Me incentivando, escutando e apoiando. Seu apoio foi fundamental, e eu não teria conseguido sem você.

E, claro, um carinho especial para as minhas cachorras, Panqueca e Cacau, que estiveram deitadas ao meu lado nas inúmeras horas que passei analisando, pesquisando e escrevendo a tese.

Esta tese é pra vocês!

Agradecimentos

A Dra. Ho Yeh-Li, que muito mais do que uma orientadora e chefe, tornou-se uma amiga e um exemplo profissional. Agradeço a oportunidade em trabalhar contigo e continuar sempre aprendendo. Obrigado por acreditar em mim, me apoiar e não me deixar desistir. Sem você esse projeto não teria sequer iniciado.

Ao Dr. João Renato Rebello Pinho, que apostou neste projeto e me ajudou imensamente com sua expertise nos testes moleculares. Sua contribuição foi fundamental para a conclusão destas análises laboratoriais.

À Cecília Salete, um verdadeiro anjo no laboratório de biologia molecular. Sem seu apoio e orientação, a execução dos exames não teria sido possível.

A André Mario Doi, que abriu as portas e apresentou toda a estrutura do laboratório de biologia molecular do HCFMUSP, tornando possível a realização dos exames neste local.

A todos que trabalham no laboratório de biologia molecular do HCFMUSP, que empenharam seu tempo e sua disposição neste projeto.

À Ketti Gleyzer de Oliveira, minha interlocutora no laboratório de biologia molecular do HIAE. Sempre solícita e ágil, me ajudou prontamente em todas as ocasiões que precisei.

A todos no laboratório de biologia molecular do HIAE, que se doaram para me ajudar na realização dos exames.

À Eliana Carvalho Silva, enfermeira do pronto socorro do HCFMUSP, que participou ativamente na aplicação do TCLE e na coleta dos exames laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo.

Aos médicos residentes, assistentes e coordenadores que me ajudaram a identificar os pacientes elegíveis e permitiram que o estudo fosse realizado nos diversos setores do Hospital das Clínicas.

A todos os pacientes que concordaram em participar do estudo de maneira altruísta e sem qualquer recompensa.

A instituição Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

Aos meus pais, que me incentivaram desde o início deste projeto até a sua finalização, fornecendo apoio e estímulo para que eu persistisse.

A Marília, minha esposa, cujo apoio foi inestimável em todas as fases, desde a criação do projeto, na realização dos créditos necessários, inclusive no alívio da ansiedade diante das inúmeras apresentações. Obrigado por estar ao meu lado nas noites em que estava trabalhando no projeto e por sua paciência enquanto escrevia esta tese. Sou profundamente grato meu amor.

Epígrafe

"O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância, é a
ilusão do conhecimento."
Stephen Hawking

"O importante não é parar de questionar.
A curiosidade tem razão própria para existir."
Albert Einstein

Resumo

Joelsons, D. **Estudo prospectivo de investigação de etiologias de pneumonia comunitária grave no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.** Tese (Doutorado em moléstias infecciosas e parasitárias). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a principal causa de hospitalização nos Estados Unidos e a terceira principal causa de morte no Brasil. O padrão-ouro para diagnosticar a etiologia da PAC inclui cultura de sangue, escarro corado pelo método de Gram e cultura de escarro. No entanto, esses métodos possuem baixa sensibilidade. A etiologia da PAC no Brasil é ignorada há muitos anos. A escolha empírica de antimicrobianos é recomendada pelas diretrizes nacionais que é baseada principalmente nas diretrizes da IDSA.

Objetivos: Primário: Identificar os principais agentes etiológicos causadores de pneumonia adquirida na comunidade de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Secundário: Avaliar o impacto da identificação etiológica utilizando o método PCR real-time no diagnóstico comparando com os métodos usuais (hemocultura e cultura de escarro/lavado bronco alveolar); avaliar a prevalência de coinfeção e sua associação com gravidade; avaliar a adequação da prescrição antimicrobiana empírica para o agente identificado pelas técnicas do estudo, analisando simultaneamente a prescrição excessiva. **Materiais e métodos:** Estudo unicêntrico, transversal, prospectivo, cego para o médico na assistência ao paciente, com duração de um ano (entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018). Foi coletado swab nasofaríngeo para identificação via mRT-PCT de 13 bactérias e 21 vírus.

Resultados: Um total de 169 pacientes foram incluídos no estudo. O painel mPCR identificou o agente etiológico em 61,5% dos pacientes, com os vírus sendo os mais comuns (42,01%), liderados pelo *Rhinovirus*, seguidos pela Influenza e o Coronavírus (não SARS-CoV-2). Agentes bacterianos foram

identificados em 34,91% dos pacientes, com o *S. pneumoniae* sendo o mais comum, seguido por *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, e *S. aureus*. Esses agentes identificados diferem dos sugeridos pela última diretriz brasileira. Como consequência da identificação do agente etiológico, a prescrição para 92,3% dos pacientes poderia ser modificada, com a maioria das alterações envolvendo o descalonamento da terapia com antibióticos e antivirais. **Conclusão:** A identificação precisa dos principais agentes etiológicos da PAC é de suma importância para reconhecer os agentes mais prevalentes em nossa população, adequar a terapêutica medicamentosa, minimizar o uso desnecessário de antibióticos e reduzir o risco de óbito.

Palavras Chaves: Pneumonia/etiologia. Pneumonia associada a assistência à saúde. Pneumonia grave. Técnicas de diagnóstico molecular.

Abstract

Joelsons, D **Prospective study to investigate the etiologies of severe community pneumonia at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. Thesis (Doctorate in Infectious and Parasitic Diseases). Faculty of Medicine of the University of São Paulo; 2023.

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is the primary cause of hospitalization in the United States and the third leading cause of death in Brazil. The gold standard for diagnosing the etiology of CAP includes blood culture, Gram-stained sputum, and sputum culture. However, these methods have low sensitivity. No studies investigating the etiology of CAP have been conducted in Brazil. The empirical choice of antimicrobials is recommended by national guidelines, which are primarily based on the IDSA guidelines.

Objectives: Primary: Identify the main etiological agents causing community-acquired pneumonia in patients admitted to the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of São Paulo. Secondary: Assess the impact of etiological identification using the real-time PCR method in the diagnosis compared to the usual methods (blood culture and sputum/bronchoalveolar lavage culture); evaluate the prevalence of co-infection and its association with severity; assess the adequacy of empirical antimicrobial prescription for the agent identified by the study techniques, simultaneously analyzing excessive prescription.

Materials and methods: This is an unicentric, cross-sectional, prospective study, blinded to the physician in patient care, lasting one year (from September 19, 2017, to August 20, 2018). Nasopharyngeal swab was collected for identification by mRT-PCR of 13 bacteria and 21 viruses. **Results:** A total of 169 patients were included in the study. The mRT-PCR panel identified an etiological agent in 61.5% of patients, with viruses being the most common (42.01%), led by *Rhinovirus*, followed by *Influenza* and *Coronavirus* (non-SARS-CoV-2). Bacterial agents were identified in 34.91% of patients, with *S. pneumoniae* being the most common, followed by *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,

and *S. aureus*. These identified agents differ from those suggested by the latest Brazilian guideline. Additionally, we found that the prescription for 92.3% of patients could be modified, with most changes involving the de-escalation of antibiotics and antiviral therapy. Conclusion: Accurate identification of the main etiological agents of CAP is of maximum importance to recognize the most prevalent agents in our population, adjust the drug therapy, minimize the unnecessary use of antibiotics, and reduce the risk of death.

Keywords: Pneumonia. Community-Acquired Pneumonia. Severe Pneumonia. Etiology. Molecular Testing.

Siglas

TAU: Teste de antígeno urinário

PCR: reação em cadeia da polimerase

PCR-RT: PCR Real-Time

mRT-PCR: Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction

GLIMP: Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia

CDC EPIC: Disease Control and Prevention - Etiology of Pneumonia in the Community Study Team

HCFMUSP: Hospital das Clínicas da FMUSP

PS- HCFMUSP: Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SwabHC: mRT-PCR de agentes testados no laboratório do Hospital das Clínicas

SwabHIAE: mRT-PCR de agentes testados no laboratório do Hospital Israelita Albert Einstein

CEP: Comissão de Ética e Pesquisa

HC: Hemocultura

CST: Cultura de secreção traqueal

Abreviações

PAC: Pneumonia adquirida na comunidade

PAH: Pneumonia adquirida no hospital

PAV: Pneumonia associada à ventilação mecânica

UTI: Unidade de terapia intensiva

PSI: Pneumonia Severity Index

PORT: Pneumonia Patient Outcomes Research Team

MRSA: *S. aureus* metilethiicillino-resistente

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

Ct: threshold cycle

IQR: interquartil

SD: Desvio Padrão

Bpm: Batimentos por minuto

MmHg: Milímetros de mercúrio

Rpm: Respirações por minuto

°C: Graus célsius

Lista de Figuras

- Figura 1 - Agentes infecciosos isolados nos dois kits utilizados para identificação do agente etiológico em exame de swab nasal/orofaríngeo coletado dos pacientes incluídos no estudo..... 50**
- Figura 2 – Histograma do Ct de todos pacientes com resultado positivo de S. Aureus pelo fabricante (Ct < 38.4), na seta temos o valor 30.11 (interquartil 25%)..... 53**
- Figura 3 – Organograma com triagem, elegibilidade e inclusão dos pacientes do estudo..... 57**
- Figura 4 - Número de amostras analisadas com cada kit disponível no estudo..... 58**
- Figura 5 - Diagrama representando os agentes isolados e co-detectados no estudo ao analisar todas as técnicas em conjunto (hemocultura, cultura de escarro/secreção traqueal e mRT-PCR. 63**
- Figura 6 - Diagnóstico etiológico total dividido por tipo de detecção (mRT-PCR e culturas – Hemocultura, cultura de escarro ou CST) considerando apenas os ganhos extras nos diagnósticos com os outros meios quando associado ao mRT-PCR. 66**
- Figura 7 - Porcentual de infecção isolada e codetecção de vírus com bactéria dividida por agente etiológico nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP..... 67**

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características sociodemográficas e condição basal na admissão da população incluída no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.	59
Tabela 2 – Necessidade de suporte terapêutico e desfecho dos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.....	60
Tabela 3 – Resultado das amostras coletadas de cada meio de cultura com seus agentes identificados nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.....	62
Tabela 4 - Cinco pacientes que apresentaram hemocultura com agentes contaminantes.	62
Tabela 5 – Resultado global dos agentes isolados utilizando as 3 técnicas (teste molecular, hemocultura e cultura de escarro/cultura de secreção traqueal) nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.	64
Tabela 6 – Destaque dos 11 pacientes que tiveram algum método diagnóstico de cultura positivos (hemocultura ou cultura de escarro/secreção traqueal) e se o nesses casos o teste molecular realizado obteve resultado semelhante.	65
Tabela 7 - Resultado e desfecho dos 6 casos de codetecção vírus – vírus encontrado nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.	66
Tabela 8 - Letalidade de acordo com classificação de risco, co-deteções e por agente etiológico nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.	69
Tabela 9 - Número e porcentual de pacientes no qual haveria ajuste de tratamento se houvessem os resultados do mRT-PCR na admissão do paciente.....	71
Tabela 10 - Número de tratamentos por medicação possível de ser suspensa.	71

Sumário

Normalização adotada	IV
Agradecimentos	VI
Resumo	IX
Abstract	XI
Siglas	XIII
Abreviações	XIV
Lista de Figuras	XV
Lista de Tabelas	XVI
1. Introdução	19
1.1 Critérios de gravidade, consensos e escolha do local de tratamento	21
1.1.1 Consenso nacional	22
1.1.2 Consenso americano	22
1.1.3 Consenso Europeu	22
1.1.4 Pneumonia Severity Index (PSI) / Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT)	22
1.1.5 CURB-65	23
1.2 Testes diagnósticos etiológicos	24
1.2.1 Hemocultura	24
1.2.2 Coloração de Gram e cultura de escarro	25
1.2.3 Teste de antígeno urinário (TAU)	26
1.2.4 Sorologia	27
1.2.5 Reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction)	27
1.3 Recomendação de manejo clínico - Principais Diretrizes	29
1.3.1 Consenso Americano ^{8; 51}	29
1.3.2 Consenso Europeu ^{22; 55; 56}	30
1.3.3 Consenso Brasileiro ^{57; 58}	31
1.4 Investigação Epidemiológica	33
1.5 Tratamento com macrolídeo	35

1.6	Epidemiologia dos agentes etiológicos	37
2.	Objetivos	41
2.1	Objetivo primário:	42
2.2	Objetivos Secundários:	42
3.	Material e Métodos:	43
3.1	Desenho do estudo e local de execução	44
3.2	Critérios de inclusão	45
3.3	Critérios de exclusão	45
3.4	Procedimentos do estudo	46
3.5	Variáveis analisadas	47
3.5.1	Dados admissionais	47
3.5.2	Comorbidades relatadas em prontuário	47
3.5.3	Primeiros sinais vitais da admissão hospitalar e primeiros exames complementares coletados	47
3.6	Kit de PCR Real-Time (Figura 1)	49
3.6.1	Painel de agentes testados no Hospital das Clínicas (SwabHC)	49
3.6.2	Painel de agentes testados no Hospital Israelita Albert Einstein (SwabHIAE)	
	49	
4	Considerações estatísticas	51
5.	Aspectos éticos	54
6.	Resultados	56
6.1	Identificação de agente etiológico	61
6.2	Desfecho clínico e agente identificado	68
6.3	Adequação de antimicrobiano	70
7.	Discussão	72
8.	Limitações do estudo	80
9.	Conclusão	82
9.1	Conclusão final	85

10. Referências Bibliográficas	86
11. Anexos.....	98
11.1 Anexo I: Termo de consentimento livre e esclarecido	99
11.2 Anexo II: Plataforma Brasil – aprovação CONEP.....	102
11.3 Anexo III: Formulário de coleta de dados	104
11.4 Anexo IV: Submissão do artigo.....	112

1. Introdução

Estima-se que mais de três milhões de pessoas morreram no mundo em 2019 por infecções da via aérea inferior,¹ sendo a principal causa de internação e óbito nos Estados Unidos, ultrapassando um gasto de 10 bilhões de dólares em 2011.² No Brasil, a pneumonia comunitária não é doença de notificação compulsória, portanto não há números precisos de casos e óbitos e acredita-se que os dados disponíveis sejam subestimados. No estado de São Paulo, de acordo com dados do DATASUS de 2012, ocorreram mais de 152 mil internações por pneumonia, com mais de 16 mil óbitos. Estima-se um acréscimo no número de casos em 20% durante os anos de 2008 a 2012, aumentando de 900 mil internações em 2002 para quase 1.100 mil em 2012.³

A pneumonia é definida como uma infecção aguda do trato respiratório inferior e do parênquima pulmonar.⁴ O quadro clínico apresenta-se como sintomas mais comuns de tosse, dispneia, taquipneia e aspectos radiológicos diversos.^{5; 6} Nas recentes diretrizes, o diagnóstico de pneumonia é definido como presença de um infiltrado novo na radiografia de tórax acompanhado de pelo menos dois dos seguintes sintomas: febre, tosse, escarro, dispneia, dor pleurítica, confusão mental, leucocitose e/ou leucopenia.^{7; 8} Porém, estima-se que cerca de 30% das admissões hospitalares de pneumonia podem não apresentar esses sinais e sintomas, principalmente na faixa etária mais elevada.^{9; 10; 11} Fang et al. descreveram que 30% dos pacientes não apresentavam febre ou produção de escarro, 40% não apresentavam dispneia e quase 15% não apresentavam nem tosse.¹² Quando avalia-se o indivíduo, Metley et al. observaram que quanto mais elevada a idade, menor a chance de o paciente apresentar febre. Entre os pacientes na faixa etária de 18 a 44 anos 85% tinham febre, reduzindo para 53% nos acima de 75 anos.¹¹

Concomitantemente, a especificidade dos critérios clínicos para o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) possuem baixa especificidade, por serem muito amplos e acabarem entrando no escopo de diagnóstico das causas não infecciosas de acometimento pulmonar.⁹ Apesar do quadro clínico semelhante, etiologias como congestão pulmonar, pneumonite por hipersensibilidade, exacerbações asmáticas ou de doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonite química, pneumonia eosinofílica, sarcoidose e vasculites são frequentemente confundidos com pneumonias.¹³ Musher et al.

observaram que entre os pacientes que apresentavam os sintomas clássicos de pneumonia, 17% tiveram outro diagnóstico confirmado e apenas 23% teve um agente etiológico bacteriano identificado.⁹

Além da dificuldade clínica em diferenciar as diversas causas, os exames complementares possuem baixa sensibilidade para identificação etiológica dos agentes bacterianos e virais, estas últimas negligenciadas por séculos como responsáveis pela apresentação de pneumonia.^{14; 15}

Diante do exposto acima, podemos observar a dificuldade em diagnosticar, identificar o agente etiológico e conseqüentemente tratar de forma adequada as pneumonias. Como resultado, leva ao uso indiscriminado de antibióticos e, conseqüentemente, prescrevendo medicamentos desnecessários para tratar infecções de origem não bacterianas ou até mesmo quadros não infecciosos.^{16; 17}

1.1 Critérios de gravidade, consensos e escolha do local de tratamento.

Até recentemente a pneumonia era dividida apenas entre pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) ou pneumonias adquiridas no hospital (PAH)/ pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV). Existe um grupo de pacientes que frequentam de forma recorrente serviços de saúde, tais como clínicas de infusão de quimioterapia, hospital-dia para aplicação de medicamentos injetáveis contínuos e clínicas de diálise. Nestes, os agentes etiológicos causadores da pneumonia são diferentes dos outros dois grupos, e por ora não contemplados em nenhuma classificação.¹⁸

Quanto às pneumonias adquiridas na comunidade, existem inúmeras classificações de estratificação da gravidade. As principais indicações de seu uso são para decidir o local de tratamento (ambulatorial, enfermaria ou unidade de terapia intensiva), a necessidade de investigação etiológica e o tratamento antibiótico direcionado.

1.1.1 Consenso nacional

Toda PAC que necessite de internação hospitalar, seja ela na unidade de terapia intensiva (UTI) ou na enfermaria é considerada grave.¹⁹

1.1.2 Consenso americano

É necessário apresentar pelo menos um critério maior (choque séptico com necessidade de vasopressor ou insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica invasiva) ou três critérios menores (frequência respiratória maior ou igual a 30 respirações por minuto (rpm), relação PaO₂/FiO₂ menor que 250, infiltrado multilobar, confusão mental, ureia maior que 50 mg/dl, leucócitos menor que 4.000 cels/ μ l, plaqueta menor que 100.000/ μ l, temperatura menor que 36,0°C e/ou hipotensão com necessidade de expansão volêmica) para ser considerada grave.^{8; 20}

1.1.3 Consenso Europeu

A gravidade é definida em conjunto pela avaliação subjetiva do médico associado a algum escore de gravidade, sendo sugerido utilizar o CURB-65. Além disso, a vulnerabilidade social é avaliada como possível critério para tratamento hospitalar.^{21; 22}

1.1.4 Pneumonia Severity Index (PSI) / Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT)

Este escore de gravidade é composto por 20 itens, incluindo características demográficas (idade, sexo e se a procedência é um asilo), alterações laboratoriais (pH, ureia, sódio, glicose, hematócrito, pO₂, presença de derrame pleural), comorbidades (presença de neoplasia, doença hepática, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular ou doença renal), e achados do exame físico (alteração do estado mental, frequência respiratória, pressão sistólica, temperatura e frequência cardíaca).²³

A vantagem deste escore de gravidade está na sua classificação em cinco grupos, estimando o risco de óbito para cada grupo e sugerindo o local para tratamento (nos grupos I e II a mortalidade é menor que 1% sendo sugerido o tratamento ambulatorial e o grupo IV a mortalidade é de 30% recomendando tratamento hospitalar). Porém, ele pode subestimar a gravidade do quadro clínico em pacientes jovens e sem comorbidades uma vez que os critérios idade e comorbidade ganham alta pontuação.

1.1.5 CURB-65

Esta classificação é mais simples e mais fácil de ser calculada pelo médico. Suas variáveis são de onde origina sua nomenclatura, tornando-se um mnemônico fácil de ser decorado (C = **C**onfusão mental; U = **U**reia maior que 50 mg/dL; R = frequência **R**espiratória maior que 30 incursões por minuto; B = pressão arterial – *Blood pressure* – sistólica menor que 90 mmHg ou diastólica menor que 60 mmHg e Idade maior ou igual 65 anos).²⁴ A maior crítica a esta classificação está no fato de ela não incluir comorbidades dentro dos seus critérios.

O escore divide os pacientes em 3 grupos e também orienta o local de tratamento de cada grupo (ambulatorial, internado, UTI).

1.2 Testes diagnósticos etiológicos

Os principais métodos diagnósticos são: hemocultura; cultura do escarro; antígeno urinário, sorologia e mais recentemente testes moleculares.

1.2.1 Hemocultura

A hemocultura é o exame mais comumente solicitado quando há internação hospitalar, sendo sua coleta realizada antes do início do tratamento antimicrobiano segundo orientações da sociedade americana de doenças infecciosas²⁵, mas sua real relevância em um paciente com PAC é duvidosa.^{14;26} A sensibilidade da hemocultura é inferior a 30%, com alguns estudos relatando positividade em apenas 5% dos casos de PAC.^{26; 27} Waterer et al. compararam a positividade de hemocultura com a gravidade da pneumonia pelos critérios de PSI e observou que quanto maior o índice de gravidade maior a chance de positividade da hemocultura, ainda que o máximo de exames positivos tenha atingido em até 30%.²⁸ Por outro lado, quando o agente causador da PAC é o *Staphylococcus aureus*, a positividade da hemocultura ultrapassa de 60%.²⁹

Além da sua baixa sensibilidade, o tempo para obtenção do resultado (que varia entre 3 a 5 dias)³⁰ é um fator limitante para sua aplicação, visto que o tempo médio de tratamento completo da infecção aproxima-se desse período (normalmente 7 dias).³¹

Somado aos fatores acima, temos a baixa adesão do profissional de saúde em descalonar o antibiótico em um paciente com boa evolução clínica, a despeito dos resultados da hemocultura.³² Simultaneamente, diante da baixa sensibilidade do método, alguns estudos demonstram que não existe diferença na mortalidade intra hospitalar entre coletar hemocultura ou realizar tratamento empírico, principalmente em pacientes ambulatoriais ou casos leves hospitalares.^{27; 33; 34}

1.2.2 Coloração de Gram e cultura de escarro

A avaliação de uma amostra de escarro com coloração de Gram e cultura são exames que potencialmente poderiam auxiliar no diagnóstico e guiar a terapêutica da PAC com informações valiosas de forma rápida. Contudo, para uma amostra ser considerada válida, deve conter menos que 10 células epiteliais e mais do que 25 células polimorfonucleares por campo avaliado, e isto, na prática, representa menos de 40% dos escarros coletados.³⁵

Musher et al., com objetivo de comparar a positividade de testes diagnósticos de cultura de escarro versus hemocultura dos pacientes que internaram com PAC, incluíram pacientes com hemocultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). Nesses indivíduos a positividade da cultura de escarro foi de 79%. Esses resultados variavam de acordo com exposição de antibiótico prévio à coleta do exame. Nos pacientes que receberam antibióticos há mais de 24h a cultura do escarro foi positiva em 29% dos casos, enquanto nos que não receberam antibióticos foi de 93% dos casos.³⁶

Nesse mesmo sentido, alguns estudos observaram que a cultura do escarro tem uma baixa sensibilidade mas alta especificidade, sobretudo para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, mas principalmente um alto valor preditivo negativo, acima de 90%, para os principais agentes etiológicos.^{35; 36}

Uma metanálise realizada em 2019 apresentou resultados semelhantes: baixa sensibilidade com alta especificidade. O principal achado do artigo foi que um escarro negativo não adiciona muito na conduta do paciente, porém um escarro positivo poderia direcionar o tratamento para o agente específico.³⁷

O impacto da cultura de escarro no direcionamento de antibiótico assim como no desfecho clínico não está muito claro. Shariatzadeh et al.³⁸ avaliaram durante dois anos 1.362 amostras de escarros de todos os pacientes que internaram com o diagnóstico de PAC. Apenas 40% dos pacientes conseguiram realizar a coleta (os demais não apresentavam tosse produtiva) e, entre estes, 97% das amostras eram adequadas. Entre os pacientes com resultado positivo para algum agente no escarro, na análise univariada, houve menor letalidade quando comparado a aqueles com resultado negativo ou sem amostra de

escarro (5,3% versus 11,4% e 13,9%, respectivamente), porém, na análise multivariada, essa diferença não teve significância estatística.

Sigmori et al. analisaram retrospectivamente os casos de PAC entre maio e novembro de 2004 em Porto Alegre. Entre os 274 casos de internação foram coletados escarro de 92 pacientes (33%) sendo amostras válidas em apenas 37 (13%). Estes escarros ocasionaram uma alteração no tratamento de nove casos (3%). Apesar do estudo ter concluído que a coleta de escarro não altera o tratamento da doença, ao analisarmos apenas os escarros adequadamente coletados, 9 casos dentro de 37 mudaram o tratamento, ou seja, 24%.³⁹

1.2.3 Teste de antígeno urinário (TAU)

Até o momento temos disponível comercialmente apenas dois testes diagnósticos de antígenos urinários para PAC, para pneumococo e *Legionella spp.* A utilização do TAU para o diagnóstico de uma infecção pulmonar é de fácil obtenção, necessita de amostra urinária isolada, é indolor, relativamente barato e de resultado rápido, porém apesar disto ele não é muito utilizado.⁴⁰

O TAU para o *S. pneumoniae* tem baixa sensibilidade e alta especificidade.⁴¹ Em uma metanálise com 24 estudos no qual avaliou o TAU em pacientes com PAC sabidamente confirmada por pneumococo (através de hemocultura ou cultura de escarro) observou uma grande variação de resultado. A sensibilidade encontrada foi de 74% (variando entre 38% a 86%) e a especificidade de 97,2% (variando entre 61% e 98%).⁴²

O TAU para *Legionella pneumophila sorotipo I* tem uma sensibilidade e especificidade de 75-80% e quase 100%, respectivamente.^{43; 44} Em um surto de PAC por *Legionella spp* na Espanha com 295 casos, Blazques et al. observaram que a sensibilidade do TAU depende da gravidade da doença, variando de 38% em casos leves até 86% em casos graves de pneumonia.⁴⁵

Estudos realizados visando avaliar o impacto do uso rotineiro do TAU na mortalidade ou tempo de internação, não encontram diferença na mortalidade ao realizar o tratamento empírico recomendado pelos consensos ou dirigido pelo TAU, porém houve maior frequência de efeitos adversos no grupo tratado empiricamente.^{33; 46; 47}

Um estudo realizado no Japão em 2010 com 64 mil pacientes diagnosticados com PAC avaliou a diferença de mortalidade entre os indivíduos que tiveram pesquisa etiológica realizada observou-se que, tanto nos pacientes que coletaram hemocultura como naqueles que coletaram antígeno urinário tiveram menor mortalidade, independente do resultado positivo ou não. Entretanto, o estudo não faz a distinção se a redução da mortalidade é devido aos achados do resultado diretamente ou a um melhor cuidado do paciente.⁴⁸

1.2.4 Sorologia

Os testes sorológicos são realizados através da coleta de duas amostras séricas pareadas do paciente, uma no momento agudo da infecção e outra após 2 a 4 semanas (na fase da convalescência); o aumento de 4 vezes entre a segunda e a primeira coleta é considerado um resultado positivo.⁴⁹ Devido ao resultado ser obtido apenas após término da infecção este exame não é realizado para tratamento individual dos pacientes, mas sim para estabelecer um perfil epidemiológico e em estudos.⁵⁰ Seu maior uso é para os patógenos de difícil isolamento em meios de cultura, como *Mycoplasma spp*, *Coxiella spp*, *Chlamydomphila spp*, *Legionella spp* e vírus.⁵¹

1.2.5 Reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction)

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular que se mostrou extremamente sensível e específica na identificação de patógenos, ainda mais com a técnica chamada de *Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction* (mRT-PCR), na qual analisa inúmeros agentes simultaneamente e em uma velocidade mais rápida.^{52; 53}

Elden et al. compararam a pesquisa de agente viral entre a cultura viral versus o mRT-PCR e encontrou uma superioridade neste último. O aumento de diagnóstico viral foi de 19% para 35% das amostras.⁵³

Templeton et al. compararam a investigação usual de PAC (hemocultura, cultura de escarro, sorologia e cultura viral de swab nasal) com PCR de swab nasal/orofaringe (que identificava três bactérias - *M. pneumoniae*, *L. pneumophila spp* e *C. pneumoniae* e sete vírus). O diagnóstico etiológico foi determinado em 50% dos casos com investigação usual versus 76% com o PCR.⁵²

Em um outro estudo com 323 pacientes, foi coletada amostra do trato respiratório inferior (96% escarro e 4% aspirado traqueal). Foi utilizado painel mRT-PCR com identificação de 13 vírus e 13 bactérias) e comparados com cultura do mesmo material. Foi observado um aumento de 39% para 87% no diagnóstico etiológico através da pesquisa com PCR, mesmo com 85% dos pacientes tendo recebido antibióticos com até 72h da coleta - entre os que receberam antibióticos apenas 32% tiveram a cultura positiva.⁵⁴

1.3 Recomendação de manejo clínico - Principais Diretrizes

O consenso nacional, europeu e o americano divergem na classificação de gravidade, na investigação do agente etiológico na PAC, nos principais agentes causadores de PAC e na recomendação de tratamento empírico.

1.3.1 Consenso Americano ^{8; 51}

O consenso americano orienta realizar tratamento hospitalar em pacientes que apresentam escores de gravidade elevados (CURB-65 ou PSI) associado ao julgamento subjetivo do médico como também a tolerância de ingestão do antibiótico via oral. Para o paciente ser classificado com PAC grave é necessário apresentar um critério maior ou três critérios menores, conforme descrito anteriormente.

Não recomendam a coleta de cultura de escarro e hemocultura nos pacientes com PAC leve (ambulatorial) nem nos pacientes internados na enfermaria, apenas nos pacientes com PAC grave e nos pacientes que foram optados por tratar empiricamente para *S. aureus meticillino-resistente* (MRSA) ou para *P. aeruginosa*. A coleta de TAU para pneumococo ou legionella é recomendado apenas em PAC grave ou em surtos epidemiológicos de legionella. A pesquisa com PCR é apenas orientada para o vírus Influenza e na época de maior circulação do mesmo.

Cita como os principais agentes etiológicos em pacientes internados fora da UTI como: *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* *Legionella spp* e vírus respiratórios. E em pacientes internados na UTI são: *S. pneumoniae*, *S aureus*, *Legionella spp*, bacilos Gram negativos e *H. influenzae*.

O tratamento inicial sugerido é a terapia dupla associando um beta-lactâmico com um macrolídeo ou um beta-lactâmico com uma fluorquinolona mas é fortemente recomendado usar a primeira opção.

Na sua atualização em 2019 eles não citam mudança na etiologia, porém já introduzem o tema sobre necessidade de rever a antibioticoterapia empírica sugerida.

1.3.2 Consenso Europeu ^{22; 55; 56}

O tratamento hospitalar é recomendado de acordo com a avaliação subjetiva do médico embasada no escore de gravidade CURB-65. Para ser considerada uma PAC grave deve apresentar necessidade de ventilação mecânica, choque séptico (com necessidade de droga vasoativa) ou dois dos sinais a seguir: pressão arterial sistólica < 90 mmHg, disfunção respiratória grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) ou envolvimento multilobar em radiografia de tórax (mais que 2 lobos pulmonares). Como alternativa para ser classificado como PAC grave pode-se também seguir as orientações do consenso americano.

Sugere-se a coleta de hemocultura e TAU para todos os pacientes que necessitam de tratamento hospitalar. A pesquisa de Gram e cultura no escarro é recomendada para todo paciente que apresentar tosse produtiva. A coleta de *swab* para pesquisa de PCR de vírus Influenza apenas no inverno e para pesquisa de bactérias como pneumococo e *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *L. pneumophila* sempre que tiver disponível no serviço nos pacientes internados.

De acordo com o consenso, elaborado através uma força tarefa europeia (*European Respiratory Review Task Force Report*), os agentes infecciosos mais comuns em pacientes com PAC em tratamento hospitalar fora da UTI são: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, anaeróbios, *L. pneumophila*, bacilos Gram negativos entéricos, *S. aureus*, *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*. Nos pacientes internados em UTI são: *S. pneumoniae* e *L. pneumophila*. Esses agentes etiológicos permanecem os mesmos desde o consenso de 1998.

O tratamento inicial recomendado para pacientes com doença moderada, ou seja, que necessitam de internação hospitalar, mas não de UTI, é: beta-lactâmico associado ou não a macrolídeo, penicilina com inibidor de beta-lactamase associado ou não a macrolídeo, cefalosporina não anti-pseudomonas, ceftriaxona associado ou não com macrolídeo ou levofloxacino/moxifloxacino. Em pacientes internados na UTI as opções recomendadas são: cefalosporina não anti-pseudomonas associado a um macrolídeo ou levofloxacino/moxifloxacino associado ou não a uma cefalosporina não anti-pseudomonas de terceira geração.

1.3.3 Consenso Brasileiro ^{19; 57}

O consenso nacional sugere usar algum escore de gravidade associado a fatores sociais e econômicos na decisão sobre realizar o tratamento do paciente ambulatorial ou internado. A definição de PAC grave é ampla, podendo considerar como PAC grave todos os pacientes que necessitam internação hospitalar ou definido através de escores de gravidade para essa decisão (CURB-65, PSI), inclusive os critérios do consenso americano.

É orientado realizar a investigação etiológica em todos os pacientes com PAC que necessitam de internação hospitalar através da cultura de escaro, hemocultura, antígeno urinário para *S. pneumoniae* e *Legionella spp.*, testes sorológicos e em casos selecionados ampliar a investigação com testes de galactomanana e 1-3-beta-glucana para fungos, teste de antígeno ou de biologia molecular.

O último consenso publicado em 2018 não faz nenhuma menção sobre quais são os principais agentes etiológicos. No documento anterior, publicado em 2009, o texto descreve apenas um parágrafo sobre a investigação etiológica, descrito abaixo:

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

Neste parágrafo podemos ressaltar que não há recomendação de pesquisa etiológica e sim, a realização de tratamento empírico adequado.

O consenso brasileiro cita como os principais agentes em ordem decrescente de frequência: *S. pneumoniae*; *M. pneumoniae*; *C. pneumoniae*;

vírus respiratórios; *H. influenzae* e *Legionella spp.* Porém, não há menção de referência bibliográfica nem a citação da origem dos dados utilizados.

O tratamento sugerido é: cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) ou ampicilina/sulbactam associado a um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina); ou levofloxacino ou moxifloxacino ou gemifloxacino em monoterapia.

1.4 Investigação Epidemiológica

A indicação da coleta de exames para a investigação epidemiológica diverge entre os especialistas, sendo os que defendem não investigar se baseiam em três pilares: a demora para obtenção dos resultados (média 3-5 dias), a evolução benigna dos casos que não necessitam de internação em UTI e a evolução semelhante dos casos em que são pesquisados os agentes ou não.²² Fukuyama et al. realizaram um estudo prospectivo observacional com 670 pacientes com pneumonia no qual foi coletado cultura de escarro adequado pré uso de antibióticos em 478 amostras. Foi comparado a introdução do antibiótico guiada pelo Gram do escarro com os pacientes que realizaram tratamento empírico sem sua coleta, não havendo diferença estatística na mortalidade hospitalar, porém os efeitos adversos aos antibióticos, tempo de tratamento com antibióticos, tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar foram significativamente maiores no grupo de tratamento empírico.⁵⁸ Em outro estudo prospectivo utilizando antígeno urinário para *S. pneumoniae* e *L. pneumophila* os pacientes foram randomizados para receber tratamento empírico (89 pacientes) de acordo com o consenso americano sem a pesquisa do antígeno urinário ou realizar a pesquisa do antígeno urinário (88 pacientes) e ajuste do tratamento para amoxicilina ou para azitromicina, de acordo com resultado positivo para *S.pneumoniae* ou *L. pneumophila*, respectivamente. Não houve diferença na mortalidade hospitalar, mas houve aumento significativo no caso de efeitos adversos no tratamento empírico.³³

Giannelli et al. realizaram um estudo retrospectivo com todas as PAC que internaram em um hospital no sul da Itália entre os anos de 2000 e 2004. Ao todo foram incluídos 493 pacientes, todos foram tratados com terapia empírica de acordo com o consenso europeu, mas em 57 pacientes foi realizada a pesquisa etiológica com hemocultura, cultura de escarro e antígeno urinário e iniciado antibióticos apenas após a obtenção dos resultados. Eles compararam os desfechos nos dois grupos e a mortalidade hospitalar assim como o tempo de uso de antibióticos foram semelhantes em ambos, a única diferença foi na escolha dos antibióticos.⁵⁹ Apesar de todos esses estudos não terem observado a diferença em mortalidade, eles falham em analisar o risco de resistência

bacteriana, a qual com certeza é maior com o uso de antibiótico empírico desnecessário.¹⁶

1.5 Tratamento com macrolídeo

Outra controvérsia que existe entre os especialistas é o tratamento de agentes atípicos com macrolídeo.²² Um estudo com mais de 60 mil pacientes com PAC no qual foi comparado pacientes que fizeram uso de azitromicina versus esquema antibiótico sem o uso de macrolídeo não evidenciou diferença estatística na mortalidade em 30 ou 90 dias.⁶⁰ Em estudo mais recente, de 2019, também retrospectivo com um número menor de pacientes comparou o tratamento por mais de 48h com macrolídeo versus sem macrolídeo e observou que não houve diferença estatística de mortalidade entre os grupos, mas o grupo que não fez uso do macrolídeo apresentou menor mortalidade em número absoluto (2.4% vs 11.3%, $P = 0,312$), menor tempo de internação na UTI (1.9 vs 3.4 dias, $P = 0,029$) e hospitalar (6 vs 7 dias, $P = 0,025$), estes últimos valores com significância estatística.⁶¹ Garin et al. realizaram um estudo prospectivo e randomizado para avaliar a não inferioridade do uso de betalactâmico versus betalactâmico associado ao macrolídeo em 580 pacientes com PAC moderada/grave no qual o desfecho primário era obtenção de estabilidade clínica (frequência cardíaca abaixo de 100 bpm, pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg, temperatura auricular menor que 38,0°C, frequência respiratória menor que 24 rpm e saturação em oxímetro de pulso maior que 90%) no sétimo dia de internação. A pesquisa de *L. pneumophila* foi sistematicamente investigado em todos os pacientes. Os autores encontraram que o uso de macrolídeo levou a um maior número de estabilidade clínica nos pacientes com infecção por agentes atípicos ou estratificação IV no score PSI, sem diferença estatística nos pacientes sem identificação de agentes atípicos ou estratificação PSI de II e III. Não foi observada a inferioridade ao comparar a mortalidade nos dois grupos.⁶² Em outro estudo randomizado com mais de 2.200 pacientes realizado por Postma et al., que avaliou a não inferioridade no tratamento com macrolídeo em pacientes internados na enfermaria com objetivo primário de mortalidade em 90 dias, também não observou diferença entre os grupos.⁶³ Temos poucos estudos realizados em ambiente de UTI, Adrie et al. realizaram um estudo observacional com quase mil pacientes internados em terapia intensiva e observou que prescrever antibioticoterapia adequada aumentou a

sobrevida, sendo que os pacientes que receberam dupla antibioticoterapia tiveram maior frequência de cobertura adequada (porém foi identificado apenas 40% dos agentes etiológicos) mas ao avaliarem mortalidade em 60 dias não houve diferença estatística.⁶⁴

Apesar desta vasta literatura mostrando não haver diferença de mortalidade no tratamento com terapia simples ou dupla, em uma metanálise com quase 10 mil pacientes com PAC grave, o uso de macrolídeo apresentou uma redução relativa de 18% e uma redução absoluta de 3% na mortalidade quando comparado com terapias que não fizeram uso de macrolídeo.⁶⁵ Esse resultado foi decorrente principalmente de um estudo retrospectivo de 2008 com quase 3 mil pacientes internados com PAC no qual foi comparado o uso de cefalosporina de 3ª geração associado ou não a macrolídeo mostrando diminuição na mortalidade tanto em pacientes de enfermaria quanto pacientes internados na UTI.⁶⁶ O único estudo nacional de nosso conhecimento que comparou as duas estratégias de tratamento foi o estudo da Figueiredo-Mello⁶⁷ de 2011, mas realizado em uma população específica com HIV, no qual não mostrou diferença estatística na mortalidade entre os grupos.

1.6 Epidemiologia dos agentes etiológicos

Desde o início do século XVIII, a busca pelo conhecimento etiológico de diversas infecções vem sendo motivo de estudos, sendo a primeira descrição de pneumonia feita por Louis Pasteur em 1881, na qual inocularam a secreção de uma criança que morreu com quadro respiratório no subcutâneo de um coelho, este evoluiu para sepse. Acharam no sangue do coelho um microrganismo que hoje é conhecido como *Pneumococcus*.⁶⁸

Apesar de haver discordância entre os especialistas sobre a investigação diagnóstica, o conhecimento dos principais agentes causadores de PAC é essencial para a adequada recomendação da antibioticoterapia empírica.

O pneumococo sempre foi o agente mais identificado, na era pré-antibiótica estima-se que era a bactéria responsável por 95% dos casos.⁶⁹ Apesar de continuar sendo o mais frequente na maioria dos estudos, sua incidência caiu, provavelmente pelo uso mundial da vacina antipneumocócica, ainda que subdiagnosticado pela baixa sensibilidade dos métodos usuais.⁷⁰ Em um estudo na Espanha no qual foi comparado a incidência de PAC por pneumococo em adultos antes e após introdução da vacina, foi observado uma diminuição na incidência de nove para seis episódios por 100.000 habitantes.⁷¹ Em outro estudo com 200 pacientes, 81 não tiveram sua etiologia definida pelos métodos usuais, e entre eles, 28% foi identificado um aumento no nível sérico sorológico de anticorpos antipneumocócicos com 30 dias de diferença entre as duas coletas.⁷²

Importante salientar que a incidência do pneumococo deve estar subestimada na maioria dos estudos uma vez que o meio mais comum de pesquisa é a hemocultura e para isolar a bactéria nesse meio é necessária ter uma pneumonia com bacteremia. Estima-se que para cada uma pneumonia em que conseguimos isolar *S. pneumoniae* na hemocultura temos 3 outros casos em que isso não é possível. Isso foi demonstrado em uma metanálise que comparou a positividade das hemoculturas para pneumococo com o antígeno urinário.⁷³

Os consensos devem orientar as principais condutas frente a um paciente com PAC, mas é importante saber adaptar suas orientações para cada serviço.

Mesmo entre países membros da União Europeia a incidência de agentes etiológicos diverge dos seus próprios consensos. Em um estudo realizado na França com quase mil pacientes, o segundo agente mais frequente foi o *S. aureus* com mais de 10% dos casos e uma mortalidade de 12%.⁶⁴ O grupo *Global initiative for meticillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia* (GLIMP), usando o mesmo banco de dados do estudo citado acima, no qual incluía a pesquisa etiológica de PAC em 222 hospitais espalhados por 54 países, analisou a concordância da etiologia da PAC de cada país com os descritos nos consensos americano e europeu.⁷⁴ A concordância foi de 17% e 24% respectivamente para o americano e europeu. O consenso da sociedade torácica americana foi mais concordante nos países europeus que na própria América do Norte (21,5% versus 9,8% respectivamente) e o consenso da sociedade respiratória europeia foi mais concordante na América do Norte que na Europa (33,5% contra 19,5% respectivamente).

Em um estudo americano prospectivo realizado com pacientes internados com diagnóstico de PAC durante o período de um ano, observou-se que entre os 259 incluídos, apenas 23% teve a confirmação etiológica bacteriana, enquanto em 17% foram excluídas causas infecciosas responsáveis ao quadro pulmonar, tendo como diagnóstico edema agudo pulmonar, neoplasia, doença pulmonar intersticial, pneumonia eosinofílica ou hemorragia alveolar.⁹ Além do alto número de pacientes sem quadro infeccioso tratados como pneumonia com antibióticos, observou que os agentes etiológicos mais frequentes eram diferentes do que o sugerido no consenso. Neste estudo, o pneumococo continuou sendo o mais prevalente, com 31% dos casos de PAC confirmados, sendo seguido por *Haemophilus influenzae* com 18% e em terceiro um agente não contemplado na epidemiologia do consenso americano, *Staphylococcus aureus* (com 14%). Já o *Mycoplasma pneumoniae*, que citado como segundo lugar em prevalência no consenso americano, não foi isolado em nenhum caso.

O grupo de investigadores do GLIMP realizou um estudo multicêntrico com 54 países e 222 hospitais somando mais de 3000 pacientes, no qual a investigação etiológica era a de rotina de cada serviço, e observou que pneumococo também foi o agente mais frequente com 8% (tanto nos pacientes imunocompetentes como imunossuprimidos), *S. aureus* foi o segundo agente

mais frequente com 6% (sendo metade destes meticilina resistente) e 9% bactérias multirresistentes.⁷⁵ Contudo, o mais interessante é que apenas 31% dos pacientes apresentaram patógenos que foram cobertos pela terapia empírica de PAC.

O grupo de estudo CDC EPIC (*Disease Control and Prevention - Etiology of Pneumonia in the Community Study Team*) incluiu todos os pacientes que internaram por PAC em cinco hospitais de Chicago e Nashville por 18 meses (totalizando mais de 2.300 pacientes) e fizeram uma vasta investigação etiológica usando hemocultura, cultura de escarro e de derrame pleural, antígenos urinários, sorologias e mRT-PCR de *swab* nasal para 6 vírus além de *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*.⁷⁶ Apesar de todo este arsenal investigativo, apenas 38% dos pacientes tiveram etiologia infecciosa identificada, sendo infecção exclusiva viral em 22% dos casos, bacteriano exclusivo 11% e coinfeção viral-bacteriano 3%. O pneumococo ficou em terceiro lugar, atrás somente do rinovírus e influenza (A e B). *Mycoplasma pneumoniae* ficou em oitavo lugar (mas foi a segunda bactéria mais prevalente) e *S. aureus* a terceira bactéria mais frequente. Portanto, se formos seguir os consensos, 86% dos pacientes desta coorte estaria recebendo antibiótico desnecessariamente.

Quando olhamos para países em desenvolvimento, assim como o Brasil, encontramos dados interessantes. Em um estudo realizado no Egito,⁷⁷ no qual o hospital segue o consenso americano, com 270 pacientes com PAC grave, usando investigação do agente etiológico através de hemocultura, cultura de escarro e imunofluorescência indireta para identificação de atípicos, em apenas 50% dos casos que foi identificado algum agente etiológico e o agente com maior incidência foi *Klebsiella pneumoniae* seguida de *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ficou em quinto lugar pouco atrás de *Mycoplasma pneumoniae*. Além disso, eles avaliaram também a respostas ao antibiótico inicial e observaram um alto índice de resistência bacteriana, em média foi de 20% para a ceftriaxona, 20% para azitromicina e 32% a levofloxacino. Quando olhamos especificamente para algum agente isolado, temos números mais preocupantes: *K. pneumoniae* tem uma resistência de quase 40% para ceftriaxona, mais de 95% para amoxicilina-clavulanato e 35% para levofloxacino; O pneumococo tem uma resistência maior que 20%

para a ceftriaxona; e *P. aeruginosa* apresenta resistência maior que 50% para levofloxacino. Portanto a escolha antibiótica sugerida nos consensos americano e europeu não seria uma boa opção para a população deste serviço no Egito.

Outro estudo foi realizado em um país em desenvolvimento, o Paquistão, que não havia nenhum relato prévio dos principais agentes etiológicos de PAC de sua região e seguia o consenso americano como base para o tratamento de seus pacientes. Neste estudo eles incluíram 187 pacientes, conseguiram identificação etiológica em 47 casos (foi usado apenas hemocultura e cultura de escarro), e o agente mais comum foi *S.aureus* (com uma mortalidade de 50% entre eles), seguido de pneumococo e em terceiro *P. aeruginosa* (com uma mortalidade de 89%) além de *Moraxella catarrhalis* e *Burkholderia pseudomallei*, em sexta e sétimo lugar respectivamente (ambos com mortalidade de 100%), mostrando também que a escolha antibiótica dos consensos para este hospital não é a mais adequada.⁷⁸

Até a data da submissão desta tese não é do nosso conhecimento estudo epidemiológico etiológico nacional recente de pneumonia adquirida na comunidade no nosso meio. Em um único estudo até o momento, Figueiredo-Mello et al.⁷⁹ compararam em pacientes HIV positivos que internaram no Instituto de Infectologia Emilio Ribas com quadro clínico de PAC e submetidos a investigação etiológica habitual (hemocultura, escarro para investigação de *Pneumocystis jirovecii*, bacilo ácido-álcool resistente e cultura para fungo e micobactéria) versus a investigação estendida (sorologia para *Chlamydomphila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, PCR sérico nos 50 primeiros pacientes para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, TAU para *Legionella pneumophila*, e RT-PCR nasofaringe nas 100 primeiras amostras para 8 vírus além de *C. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, e *M. pneumoniae*). Ao todo foram incluídos 224 pacientes, o mais prevalente foi o *Pneumocystis jirovecii* (23%), seguido por vírus (21%), micobactéria (16%) e por *Streptococcus pneumoniae* (10%); não foi encontrado agente etiológico em 42% dos casos. O acréscimo de identificação com os métodos diagnóstico estendidos foi de 41% para 64%.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário:

- Identificar os principais agentes etiológicos causadores de pneumonia adquirida na comunidade de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

2.2 Objetivos Secundários:

- Avaliar o impacto da identificação etiológica utilizando o método PCR real-time no diagnóstico comparando com os métodos usuais (hemocultura e cultura de escarro/lavado bronco alveolar);
- Avaliar a prevalência de coinfeção e sua associação com gravidade;
- Avaliar a adequação da prescrição antimicrobiana empírica para o agente identificado pelas técnicas do estudo, analisando simultaneamente a prescrição excessiva.

3. Material e Métodos:

3.1 Desenho do estudo e local de execução

Estudo unicêntrico, transversal, prospectivo, cego para o médico na assistência ao paciente (os exames foram analisados apenas ao final de toda a coleta), com duração de um ano (entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018) visando controle da sazonalidade dos agentes infecciosos em uma amostra de conveniência oriunda do Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da FMUSP (PS-HCFMUSP) e de três UTIs do Hospital das Clínicas da FMUSP (UTI de Moléstias Infecciosas, UTI do Pronto Socorro e UTI da Clínica Médica). O HCFMUSP é um hospital escola com 794 leitos de enfermagem e 124 leitos de UTI, direcionado para atendimento de pacientes de alta complexidade.

Em 2017 o PS-HCFMUSP realizou 18.086 atendimentos clínicos e 5.586 internações. Em 2018 foram 20.173 atendimentos e 6.938 internações. A média nesses dois anos foi de 52,4 atendimentos/dia e 17,1 internações/dia de pacientes clínicos.

No período de inclusão dos pacientes o PS-HCFMUSP era um pronto socorro de porta “semi-aberta” no qual eram admitidos pacientes moradores do bairro do hospital, de hospitais referenciados (da região oeste e sul, e parte da região central do município de São Paulo; da região sul de Sorocaba, região dos mananciais e rota dos bandeirantes além da região de Registro do Estado de São Paulo) ou que fizessem tratamento no serviço.

Constituiu uma amostra de conveniência com inclusão em dias da semana (segunda à sexta, exceto finais de semana e feriados) visto que o laboratório armazenava as amostras apenas nesse período.

3.2 Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos;
- Quadro clínico de pneumonia definido por: infiltrado pulmonar novo em radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax e 2 dos achados a seguir: febre (temperatura superior 37,8°C); tosse; escarro; dispneia; dor pleurítica; confusão mental; leucocitose (leucócitos >12.000/mm³) ou leucopenia (leucócitos < 6.000/mm³)
- Internação hospitalar a critério do médico plantonista.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes em pós-operatório;
- Presença de neoplasia hematológica;
- Realização de quimioterapia nos últimos 30 dias;
- Pacientes com internação prévia com duração maior que dois dias nos últimos três meses;
- Outro diagnóstico não que não fosse pneumonia e que justifique o quadro clínico;
- Internação hospitalar há mais de 48 horas;
- Pacientes que receberam antibiótico há mais de 48 horas;

3.4 Procedimentos do estudo

De domingo a quinta feira por volta da meia noite era acessado o prontuário eletrônico do hospital e identificadas todas as internações clínicas realizadas durante as últimas 24 horas. Eram analisadas todas as internações de pacientes clínicos com quadro clínico sugestivo de pneumonia e indicação de internação hospitalar conforme critérios do médico assistente. Os pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão e não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão foram selecionados para o estudo.

Os pacientes selecionados eram então incluídos na manhã seguinte por uma enfermeira treinada ou pelo próprio pesquisador que aplicavam o TCLE, coletavam os *swabs* e encaminhavam imediatamente as amostras para o laboratório para serem armazenados na geladeira a -70°C.

A coleta consistia em 3 *swabs* coletados (um de cada narina nasal e um da orofaringe), para avaliação de PCR real time conforme descrito abaixo.

No PS-HCFMUSP se tem como boas práticas a coleta de hemocultura e, quando possível, a coleta de cultura do escarro/secreção traqueal previamente à introdução de antibióticos. Nos casos em que não foram solicitadas hemoculturas pelo médico assistente, a enfermeira do estudo realizava a coleta de um par de hemocultura coletadas de veia periférica no momento da inclusão do paciente, durante a coleta do *swab*.

3.5 Variáveis analisadas

3.5.1 Dados admissionais

- Data da internação;
- Idade;
- Sexo;
- Administração de antibiótico prévio à coleta do *swab*;
- Tempo entre a utilização do antibiótico e a coleta do *swab*;

3.5.2 Comorbidades relatadas em prontuário

- Diabetes mellitus;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Neoplasia
- Acidente vascular cerebral
- Presença de cirrose;
- Insuficiência renal crônica;
- Uso de medicamentos imunossupressores;
- HIV;
- Transplante de órgão sólido;

3.5.3 Primeiros sinais vitais da admissão hospitalar e primeiros exames complementares coletados

- Frequência cardíaca;
- Pressão arterial;
- Frequência respiratória;
- Temperatura;
- Saturação;
- Presença de derrame pleural na radiografia;
- Nível de consciência (anotado em prontuário pelo médico na admissão);

- Bilirrubina total e frações;
- Cálcio iônico sérico;
- Cloro sérico;
- Potássio sérico;
- Sódio sérico;
- Magnésio sérico;
- Fosforo sérico;
- Creatinofosfoquinase;
- Creatinina;
- Ureia;
- Gasometria arterial;
- Glicemia na admissão;
- Hemograma;
- Tempo de trombina e Tempo de tromboplastina parcial ativada.

Com base nas variáveis analisadas foram calculados o PORT e CURB-65 de todos os pacientes.

3.6 Kit de PCR Real-Time (Figura 1)

Foi utilizado o método PCR *real-time* semi-quantitativo desenvolvido pelo laboratório Mobius Life Science. No caso de coinfeções foi aplicada a abordagem semi-quantitativa usando a mesma tecnologia de PCR conforme instruções do fabricante. Uma vez que os ácidos nucleicos foram extraídos utilizando os kits QiAmp DNA Mini Kit e QiAmp Viral RNA Kit (Qiagen-Alemanha), a partir de amostras clínicas conforme orientações do fabricante, os patógenos foram amplificados e detectados com um kit (FTD Diagnostico respiratório) em dois laboratórios.

3.6.1 Painel de agentes testados no Hospital das Clínicas (SwabHC)

Este ensaio de PCR multiplex realizado no Hospital das Clínicas, em seis tubos de reação, detecta os principais patógenos, virais ou bacterianas, responsáveis por doenças respiratórias, entre eles: *vírus Influenza A não H1N1*; *vírus Influenza B*; *vírus Influenza C*; *vírus Influenza A (H1N1) swl*; *Parainfluenza vírus 1, 2, 3 e 4*; *Coronavirus NL63, 229E, OC43 e HKU1*; *Metapneumovirus A/B*; *Rhinovirus*; *Vírus sincicial respiratório A e B*; *Adenovirus*; *Enterovirus*; *Parechovirus*; *Bocavirus*; *Pneumocystis jirovecii*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydia pneumoniae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus influenzae tipo B*; *Staphylococcus aureus*; *Moraxella catarrhalis*; *Bordetella spp*; *Klebsiella pneumoniae*; *Legionella pneumophila/Legionella longbeachae* e *Salmonella spp*.

3.6.2 Painel de agentes testados no Hospital Israelita Albert Einstein (SwabHIAE)

Este ensaio de PCR multiplex realizado no Hospital Israelita Albert Einstein detecta: *vírus Influenza A não H1N1*; *vírus Influenza B*; *vírus Influenza A (H1N1) swl*; *Parainfluenza vírus 1, 2, 3 e 4*; *Coronavirus NL63, 229E, OC43 e HKU1*; *Metapneumovirus A/B*; *Rhinovirus/Enterovirus*; *Vírus sincicial respiratório A e B*; *Adenovirus*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydia pneumoniae*; *Bordetella parapertussis* e *Bordetella pertussis*.

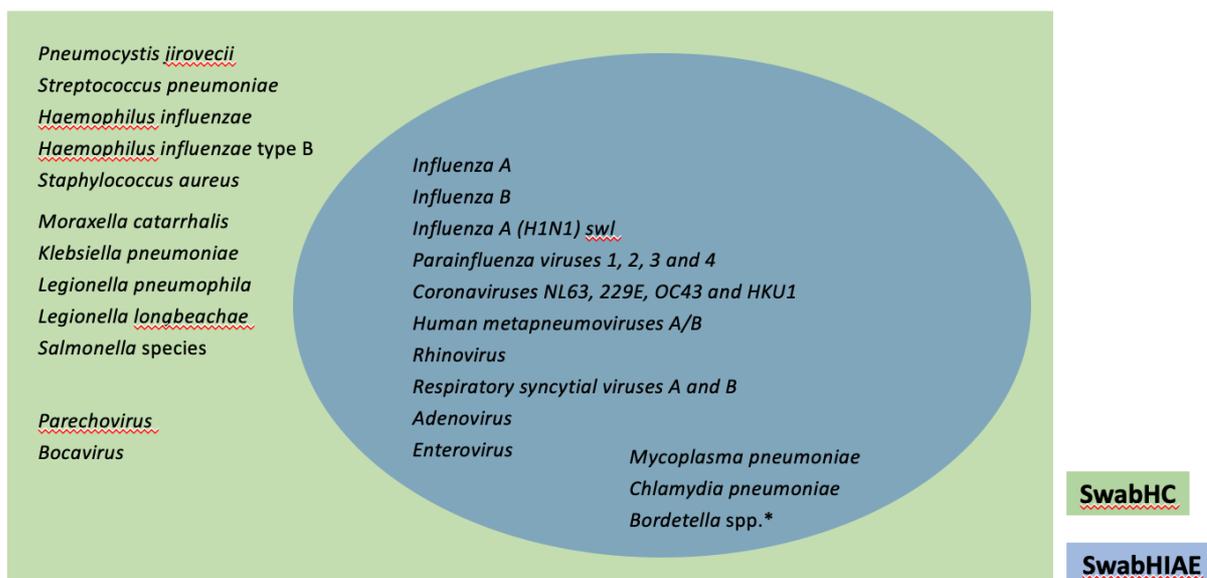


Figura 1 - Agentes infecciosos isolados nos dois kits utilizados para identificação do agente etiológico em exame de *swab* nasal/orofaríngeo coletado dos pacientes incluídos no estudo.

Legenda: Todos os agentes realizados no kit SwabHIAE também são realizados no kit SwabHC

4 Considerações estatísticas

Todos os dados coletados foram incluídos na plataforma RedCap. Os dados foram analisados de acordo com a prevalência dos agentes infecciosos; de coinfeção de vírus e bactérias, vírus-vírus e bactérias-bactérias; adequação dos antibióticos e antivirais prescritos, custo extra por prescrição inadequada de medicação e desfecho clínico.

Por ser um estudo transversal foi utilizado a porcentagem de prevalência de cada agente junto com sua média e desvio padrão para os dados com distribuição normais e mediana e interquartil (p5% - p95%) nos casos de distribuição não paramétricos. Para análise de normalidade foi realizado o teste de Shapiro-Wilk, sendo considerado uma distribuição normal se o resultado for $p \geq 0,05$.

Na análise específica da bactéria *Staphylococcus aureus*, por ela ser uma bactéria colonizadora do nosso organismo foi optado por considerar o teste de RT-PCR positivo apenas os testes que apresentassem Ct (“*threshold cycle*”) igual ou inferior a 30,11, entre 30,12 e 38,4 foi considerado colonização e acima de 38,4 negativo. A escolha do corte entre infecção e colonização foi devido ao valor 30,11 ser o interquartil 25% (Figura 2).

Para análise de adequação antibiótica foi analisado tanto o excesso quanto o ajuste do medicamento utilizado. Para isto foi utilizado o guia de medicamentos “*Sanford Guide - Antimicrobial Stewardship - 2022*”.⁸⁰

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa Stata versão 15.0.

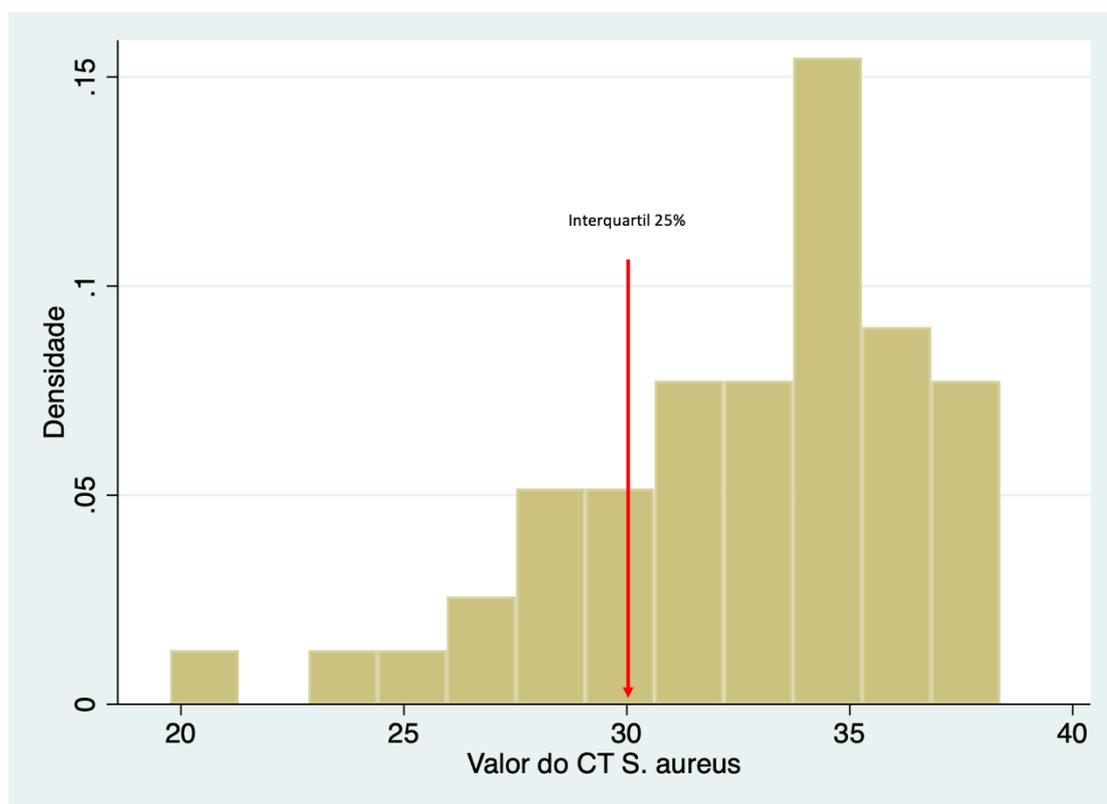


Figura 2 – Histograma do Ct de todos pacientes com resultado positivo de S. Aureus pelo fabricante (Ct < 38.4), na seta temos o valor 30.11 (interquartil 25%).

5. Aspectos éticos

O Projeto foi aprovado na Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da FMUSP sob o registro 11.751 (CAAE - 32777214.2.1001.0068) e todos pacientes ou representantes legais incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (previamente aprovado pelo CEP).

O Estudo foi financiado pelo laboratório Mobius Life Science que doou os Kits FTD 33 e pelo Hospital Israelita Albert Einstein que doou os Kits FTD 21 para realização do PCR-real time. Eles não tiveram influência sobre a seleção, inclusão, exclusão dos participantes ou da análise dos dados.

6. Resultados

Foram elegíveis 172 pacientes para o estudo sendo que dois se negaram a participar e um evadiu antes da coleta de qualquer exame, cultura ou *swab* sendo então incluídos 169 para análise. Destes não foram coletados *swab* nasofaríngeo de cinco pacientes (figura 3).

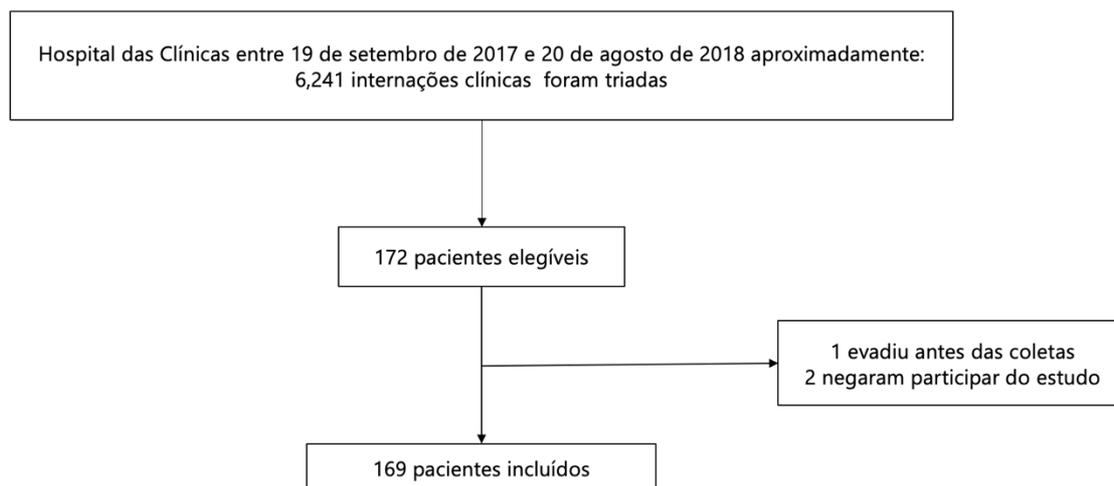


Figura 3 – Organograma com triagem, elegibilidade e inclusão dos pacientes do estudo.

Foi utilizado nos primeiros 107 pacientes o SwabHC e nos 57 pacientes subsequentes o SwabHIAE devido à impossibilidade de conseguir importar mais kits fornecidos pela Biomeriux®. Foram testados no HIAE 136 amostras (não havia material suficiente para testar todas as amostras, sendo 57 amostras exclusivamente realizadas neste serviço - figura 4).

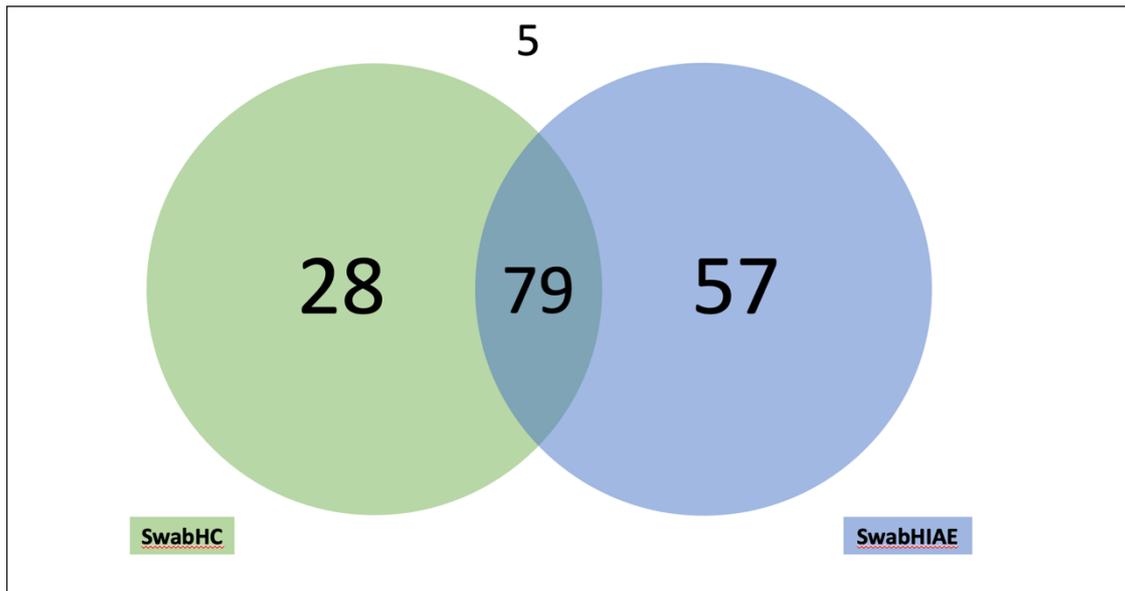


Figura 4 - Número de amostras analisadas com cada kit disponível no estudo.

Legenda: 5 pacientes não utilizaram nenhum kit, 28 pacientes utilizaram apenas o kit SwabHC, 57 apenas o kit SwabHIAE e 79 utilizaram ambos.

A idade mediana foi de 64 anos e 54,5% do sexo masculino. A principal comorbidade encontrada foi: hipertensão; seguida de diabetes; insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica. Doença renal crônica estava presente em 22%, sendo destes 19,6% dialíticos, e 28,6% eram imunossuprimidos (o uso de alguma medicação imunossupressor em 21,9% dos casos e 4,7% infecção pelo HIV). Sete pacientes foram intubados logo na admissão no pronto socorro e 21.9% apresentavam derrame pleural (tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e condição basal na admissão da população incluída no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

Total	169
Idade, mediana (IQR 25-75) - anos	64 (51 – 76)
Masculino, n (%)	91 (54,5%)
Tempo entre uso dos antibióticos e a coleta do <i>swab</i> , mediana (IQR 25-75) - horas	13 (8 – 19)
Frequência cardíaca, média (DP) - bpm	103 (21)
Pressão arterial sistólica, média (DP) - mmHg	122,6 (26,9)
Pressão arterial diastólica, média (DP) - mmHg	75,9 (16,8)
Frequência respiratória, mediana (IQR 25-75) - rpm	24,5 (20 - 30)
Saturação de oxigênio periférica, mediana (IQR 25-75) - %	90,5 (83 - 95)
Temperatura, mediana (IQR 25-75) - °C	36,5 (36 - 37)
Uso de antibiótico prévio à coleta <i>swab</i> , n (%)	134 (79,7%)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	100 (59,5%)
Diabetes	55 (33,7%)
Imunossuprimidos	48 (28,6%)
Medicamentosa	37 (21,9%)
HIV	8 (4,7%)
Congênita	3 (1,8%)
Insuficiência cardíaca	45 (27,1%)
Doença obstrutiva pulmonar crônica	40 (24,1%)
Insuficiência renal crônica	37 (22,2%)
Dialítico	9 (19,6%)
Transplante de órgão sólido	20 (12,1%)
Acidente vascular cerebral	12 (7,2%)
Neoplasia	10 (6,1%)
Cirrose	4 (2,4%)
Vacina contra gripe em até um ano da admissão	61 (38,6%)
Na admissão, n (%)	
Ventilação mecânica	7 (3,9%)
Derrame pleural	37 (21,9%)
Confusão mental	39 (23,2%)
PORT, n (%)	
1 a 3	35 (20,71%)
4	71 (42,01%)
5	63 (37,28%)
CURB-65, n (%)	
0 a 2	115 (68%)
3	39 (23,1%)
4	14 (8,3%)
5	1 (0,1%)

Legenda: Os valores estão escritos em número absoluto e porcentagem (N e %), média e desvio padrão (DP) e mediana e interquartil 25-75 (IQR 25-75), batimentos por minuto (bpm), milímetros de mercúrio (mmHg), respiração por minuto (rpm), graus celsius (°C).

Entre os 169 pacientes, 40% necessitaram de UTI durante a internação sendo 23,7% evoluindo com necessidade de intubação orotraqueal e 13,6% com necessidade de terapia de substituição renal. O tempo médio de internação hospitalar foi de 12,8 dias e a mortalidade hospitalar foi de 14,2% (tabela 2).

Tabela 2 – Necessidade de suporte terapêutico e desfecho dos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

	N (169)	%	
UTI	68	40,2	
Intubação orotraqueal	40	23,7	
Droga vasoativa	36	21,3	
Terapia de substituição renal	22	13,6	
Tempo internação hospitalar (dias), média/DP	12,8	15,5	
Óbitos	24	14,2	
			Porcentagem Dentro da classificação
Mortalidade	24	14,2	Porcentagem sobre o total de pacientes
PORT 1	1	4,17	0,59
PORT 3	1	4,17	0,59
PORT 4	10	41,67	5,92
PORT 5	12	50	7,10

Legenda: DP = desvio padrão

6.1 Identificação de agente etiológico

Foram coletas hemoculturas de 140 pacientes: 127 foram negativas; 8, positivas (5,7%); e 5 (3,5%), consideradas contaminantes. Amostras de escarro adequados foram obtidas em 15 pacientes, com cinco positivas para algum agente (26% das amostras) e foram coletados também 12 amostras de secreção traqueal (CST) com duas amostras com culturas positivas (16% das amostras coletadas).

Ao juntar todas as culturas coletadas temos 11 pacientes com pelo menos uma amostra positiva (6,52% de todos os pacientes incluídos no estudo). Nas tabelas 3, 4 e 6 podemos observar individualmente os agentes identificados em cada métodos, os contaminantes das hemoculturas e a concordância ou ganhos diagnósticos somando os métodos usuais de cultura.

Tabela 3 – Resultado das amostras coletadas de cada meio de cultura com seus agentes identificados nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

Hemoculturas		N = 140
Negativas		127
Positivas		8
Contaminantes		5
<i>S. pneumoniae</i>		1
<i>H. influenzae</i>		1
<i>S. aureus</i>		3
<i>E. coli</i>		1
<i>Cryptococcus neoformans</i>		2
Cultura de Escarro		N = 15
Negativos		10
<i>S. pneumoniae</i>		2
<i>P. aeruginosa</i>		1
<i>M. tuberculosis</i>		2
Cultura de secreção traqueal		N = 12
Negativos		10
<i>S. aureus</i>		1
<i>S. pneumoniae</i>		1

Tabela 4 - Cinco pacientes que apresentaram hemocultura com agentes contaminantes.

	Escarro	CST	HC Aeróbia	HC Anaeróbia
1	Negativa	Negativa	<i>S. hominis</i>	Negativa
2	*	Negativa	<i>S. epidermidis</i>	Negativa
3	*	*	<i>S. hominis</i>	Negativa
4	*	*	<i>S. hominis</i>	<i>S. hominis</i>
5	Negativa	*	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. haemolyticus</i>

A técnica de mRT-PCR permitiu identificação de agente etiológico em 61,5% dos pacientes, um aumento de 55% comparado aos métodos tradicionais recomendados (tabela 5). Agente viral foi identificado em 71 pacientes (42%) sendo o rinovírus o mais frequente com 16% seguido do vírus influenza com 14,2% (tabela 5). Vírus isolado sozinho (sem bactéria concomitante) foi observado em 45 pacientes (26,6% dos casos) e em seis pacientes foram codetectado mais de um vírus simultâneo (3,6%) (tabela 6). Em 26 pacientes (15,4%) foi visualizado coinfeção vírus e bactéria (figura 5).

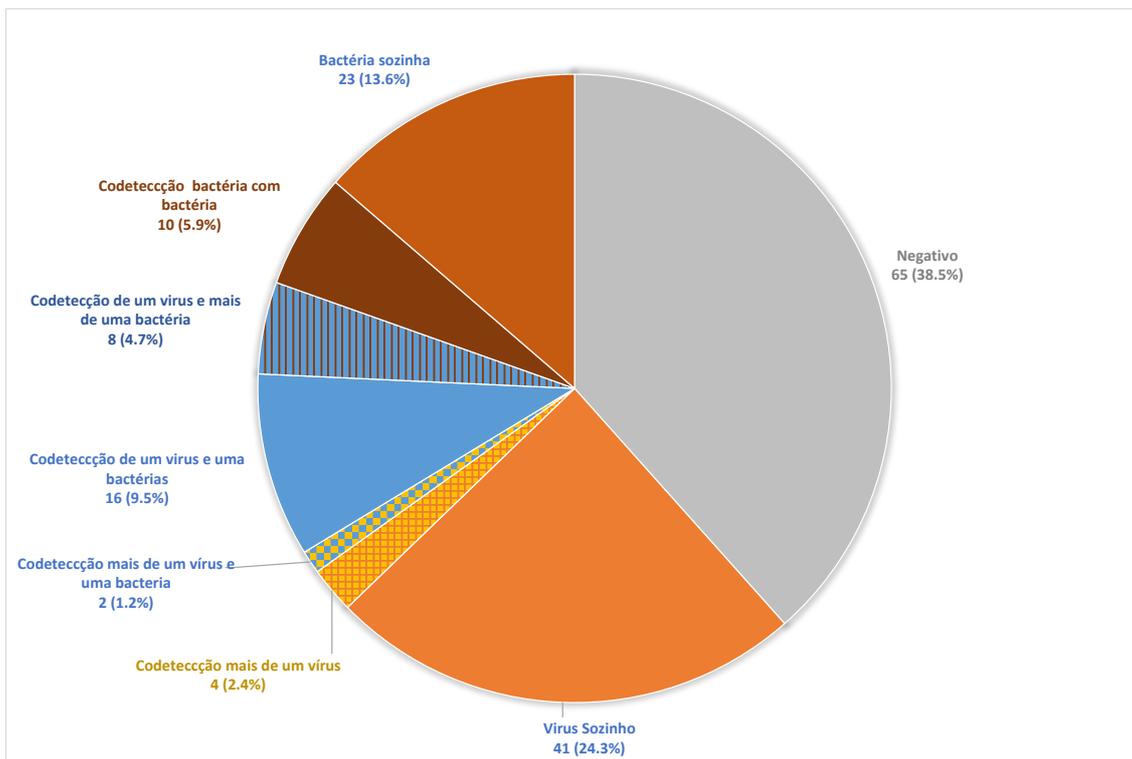


Figura 5 - Diagrama representando os agentes isolados e codetectados no estudo ao analisar todas as técnicas em conjunto (hemocultura, cultura de escarro/secreção traqueal e mRT-PCR).

Tabela 5 – Resultado global dos agentes isolados utilizando as 3 técnicas (teste molecular, hemocultura e cultura de escarro/cultura de secreção traqueal) nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

	N	%
Amostras	169	
Algum patógeno	104	61,54
Vírus	71	42,01
Rhinovirus	27	15,98
Influenza	24	14,20
Coronavirus sazonal	7	4,14
Parainfluenza*	5	2,96
Metapneumovirus	4	2,37
Adenovirus	4	2,37
Virus Sincicial Respiratório	4	2,37
Bocavirus	3	1,78
Bactéria	59	34,91
<i>S. pneumoniae</i>	27	15,98
<i>H. influenzae</i>	15	8,88
<i>M. catarrhalis</i>	15	8,88
<i>S. aureus</i>	14	8,28
<i>K. pneumoniae</i>	6	3,55
<i>M. pneumoniae</i>	3	1,78
<i>M. tuberculosis</i>	2	1,18
<i>Legionella ssp</i>	1	0,59
<i>E. coli</i>	1	0,59
<i>P. aeruginosa</i>	1	0,59
<i>P. jirovecii</i>	6	3,55
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2	1,18
Coinfecção vírus e bactéria	26	15,38
* Subtipos do Parainfluenza		
Parainfluenza 1	0	
Parainfluenza 2	0	
Parainfluenza 3	4	
Parainfluenza 4	1	

Entre os 11 pacientes que tiveram identificação do agente etiológico através das técnicas de culturas do escarro, secreção traqueal e/ou sangue, cinco não tiveram o mesmo agente identificado através da técnica de mRT-PCR (tabela 6)

Tabela 6 – Destaque dos 11 pacientes que tiveram algum método diagnóstico de cultura positivos (hemocultura ou cultura de escarro/secreção traqueal) e se o nesses casos o teste molecular realizado obteve resultado semelhante.

	Cultura de Escarro	CST	HC Aeróbia	HC Anaeróbia	mRT-PCR Agente correspondente
1	<i>S. pneumoniae</i>	*	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Sim
2	<i>M. tuberculosis</i>	*	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Não
3	*	Negativa	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Sim
4	*	*	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Negativa	Não
5	*	*	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Não
6	<i>S. pneumoniae</i>	*	Negativa	Negativa	Sim
7	<i>M. tuberculosis</i>	*	Negativa	Negativa	*
8	*	<i>S. aureus</i>	Negativa	<i>S. aureus</i>	*
9	<i>P. aeruginosa</i>	*	Negativa	Negativa	Não
10	Negativa	<i>S. pneumoniae</i>	Negativa	Negativa	*
11	*	Negativa	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>H. influenzae</i>	Não

HC = Hemocultura / * = Não realizou o teste diagnóstico

Na última coluna temos se o mRT-PCR foi concordante com os exames.

Juntando todas as técnicas de identificação dos agentes (tabela 5 e figura 6), as bactérias foram isoladas em 59 pacientes (34,9%) sendo a bactéria mais comum o *S. pneumoniae* em 27 (16%) casos, seguida por *H. influenzae* e a *M. catarrhalis* com 15 pacientes cada (8,8%) e o *S. aureus* com 14 pacientes (8,2%). O *Mycoplasma pneumoniae* foi identificado em apenas três pacientes (1,8%). Mais de uma bactéria isolada no mesmo paciente ocorreu em 18 casos, sendo em dois casos com três bactérias simultâneas (em um com pneumococo, *M. catarrhalis* e *H. influenzae* e outro com pneumococo, *S. aureus* e *Klebsiella pneumoniae*) e em um caso quatro bactérias simultâneas (pneumococo, *M. catarrhalis*, *S. aureus* e *H. influenzae*). Nos casos de codetecção de vírus e bactérias (15,4%), destes, 69,2% dos casos estavam envolvidas as bactérias *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* (figura 7).

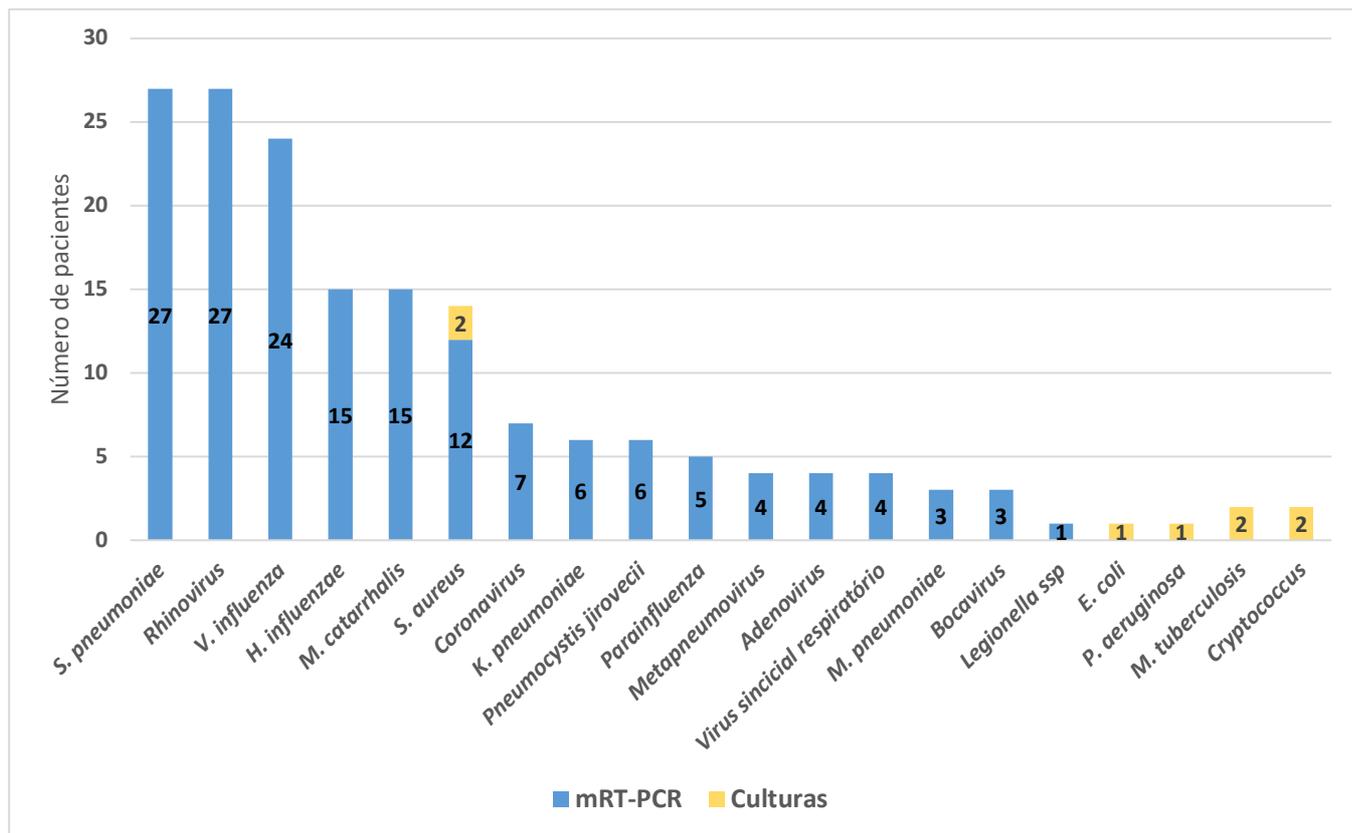


Figura 6 - Diagnóstico etiológico total dividido por tipo de detecção (mRT-PCR e culturas – Hemocultura, cultura de escarro ou CST) considerando apenas os ganhos extras nos diagnósticos com os outros meios quando associado ao mRT-PCR.

Tabela 7 - Resultado e desfecho dos 6 casos de codetecção vírus – vírus encontrado nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

Caso	Agente 1	Agente 2	Agente 3	Agente 4	Agente 5	Desfecho
1	Rhinovirus	Adenovirus				alta
2	V. Influenza	Bocavirus				óbito
3	V. Influenza	Parainfluenza				alta
4	Rhinovirus	Metapneumovirus				alta
5	Rhinovirus	Coronavirus	M. pneumoniae			alta
6	Rhinovirus	Adenovirus	Metapneumovirus	S. pneumoniae	M. catarrhalis	óbito

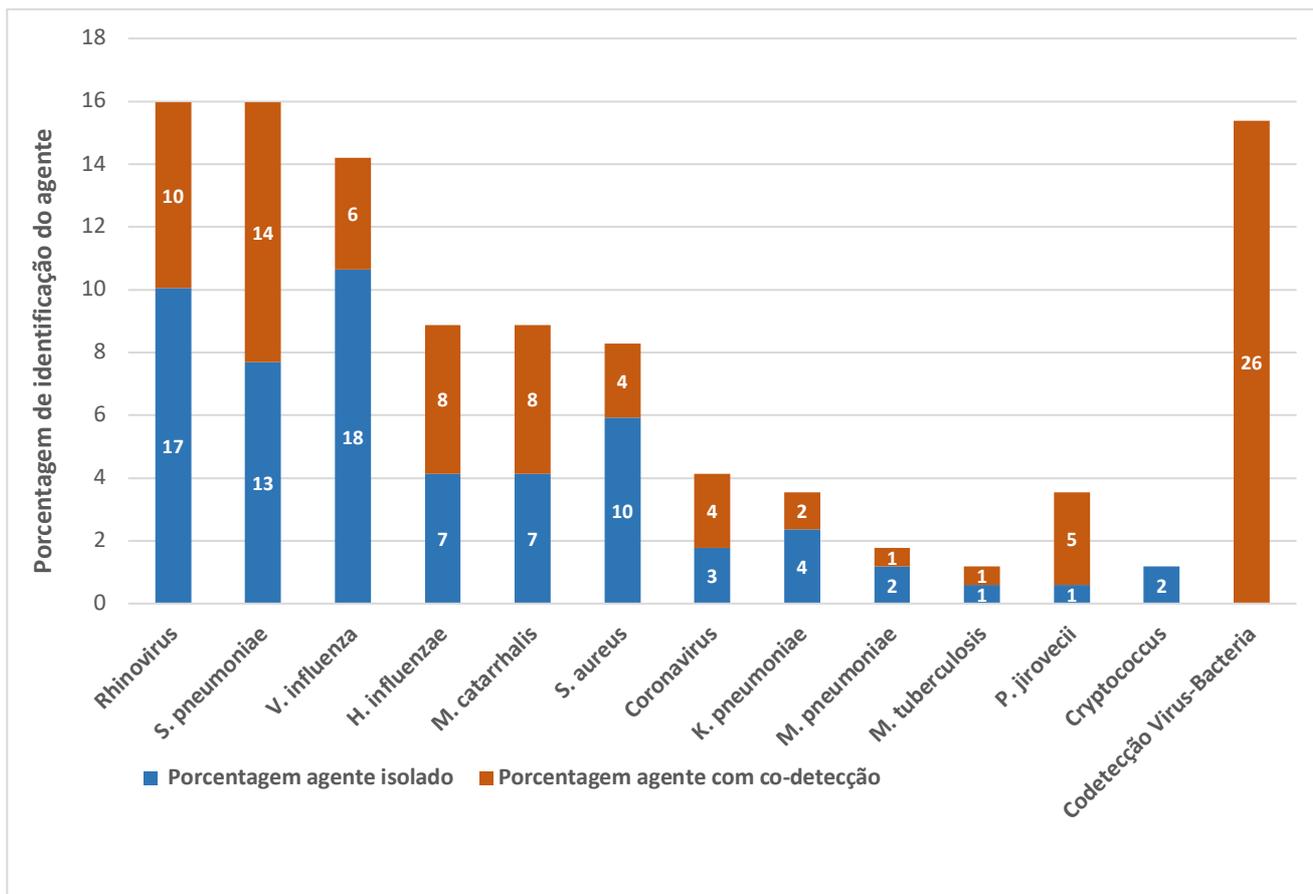


Figura 7 - Porcentual de infecção isolada e codeteção de vírus com bactéria dividida por agente etiológico nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

6.2 Desfecho clínico e agente identificado

A letalidade geral foi de 14,2%, sendo maior quanto mais elevada a classificação de risco PORT, mas o mesmo não foi observado com o CURB-65 (tabela 8). A presença de vírus demonstrou uma maior letalidade quando comparado com a presença de bactéria (18,3% versus 11,8%). Entre os vírus, a menor letalidade ocorreu na influenza (16,6%) e a maior foi o Bocavirus (66,6%) (tabela 8). Entre os 3 pacientes que apresentaram o Bocavirus, dois foram a óbito, sendo que um deles era um idoso (71 anos) que apresentava imunossupressão medicamentosa não sendo isolado nenhum outro agente e o outro paciente também era idoso (81 anos) sem nenhuma imunossupressão e o vírus influenza foi codetectado na amostra.

Entre as bactérias, as com menores letalidade foram o *Mycoplasma spp* e a *Klebsiella pneumoniae* (zero óbitos) e com maior letalidade foi a *Moraxella catarrhalis* com 20% (tabela 8).

Tabela 8 - Letalidade de acordo com classificação de risco, codetecções e por agente etiológico nos pacientes incluídos no estudo entre 19 de setembro de 2017 a 20 de agosto de 2018 no HCFMUSP.

	Óbito
Total	24/169 (14,2%)
PORT	
1	1/11 (9,1%)
2	0/13 (0%)
3	1/11 (9,1%)
4	10/71 (14,1%)
5	12/63 (19,1%)
CURB-65	
0	0/3 (0%)
1	3/41 (7,3%)
2	14/71 (19,7%)
3	5/39 (12,8%)
4	2/14 (14,3%)
5	0/1 (0%)
Letalidade de acordo com identificação do agente	
	Óbito/total (%)
Algum Agente	16/104 (15,4%)
Nenhum agente	8/65 (12,3%)
Apenas infecção viral*	9/45 (20%)
Apenas infecção bacteriana#	3/33 (9,1%)
Coinfecção vírus e bactéria	4/26 (15,4%)
Coinfecção vírus com vírus	2/6 (33,3%)
Coinfecção bactéria e bactéria	2/18 (11,1%)
Vírus	
Vírus influenza	4/24 (16,7%)
Coronavírus	0/7 (0%)
Metapneumovírus	1/4 (25%)
Rhinovírus	5/27 (18,5%)
VSR	1/4 (25%)
Adenovírus	2/4 (50%)
Bocavírus	2/3 (66,8%)
Bactéria	
	7/59 (11,9%)
<i>M.pneumoniae</i>	0/3 (0%)
<i>S. pneumoniae</i>	2/27 (7,4%)
<i>H. influenzae</i>	1/15 (6,7%)
<i>S. aureus</i>	2/14 (14,3%)
<i>M. catarrhalis</i>	3/15 (20%)
<i>K. pneumoniae</i>	0/6 (0%)
<i>Legionella ssp</i>	1/1 (100%)

Legenda: * A contagem de infecções exclusivamente virais abrange também os pacientes que apresentam co-infecção por múltiplos vírus.

A contagem de infecções exclusivamente bacterianas inclui também os casos com co-infecção por múltiplas etiologias bacterianas.

6.3 Adequação de antimicrobiano

Em relação ao tratamento específico (antiviral ou antimicrobiano), observamos que, entre as infecções virais, 11 casos de infecções virais foram por outro agente que não seja o vírus Influenza e nove casos de pacientes sem infecção viral receberam o oseltamivir. Além disto, 17 pacientes com infecção por vírus influenza não receberam o antiviral (tabela 9).

Entre as infecções bacterianas podemos destacar em 38 casos no qual não foi isolado nenhuma bactéria houve o uso de antibióticos e houveram três casos no qual uma bactéria foi isolada, mas que não receberam inicialmente antibióticos (duas infecções por *Moraxella catarrhalis* e uma por *S. aureus* que evoluíram com necessidade de internação em UTI, mas todas tiveram alta hospitalar). Foi utilizado macrolídeo em 106 pacientes que não foram identificadas infecções por *Mycoplasma*; entre os três pacientes que foi isolado este agente, dois usaram corretamente o macrolídeo e um fez uso de levofloxacina. Houve um caso no qual foi identificado *Legionella ssp* tratado com ceftriaxona e macrolídeo que evoluiu para óbito.

Tabela 9 - Número e percentual de pacientes no qual haveria ajuste de tratamento se houvessem os resultados do mRT-PCR na admissão do paciente.

	n	%
Escalonar antibióticos	3	1,78
Descalonar antibióticos	153	90,53
Escalonar antiviral	17	10,06
Descalonar antiviral	20	11,83
Não alterar tratamento	13	7,69

Com o descalonamento de 174 tratamentos, haveria a suspensão de 238 terapias (entre primeiro, segundo e/ou terceiro antibiótico utilizado) e antivirais desnecessários (tabela 10). Com isto teríamos uma economia usando como referência o preço de venda dos medicamentos de R\$ 1.112.359,01 em hospitais privados, caso o resultado do exame fosse utilizado pelo médico assistente, e no Hospital das Clínicas da FMUSP de R\$ 88.150,26 (tabela de preços fornecida pelo hospital em maio de 2022).

Tabela 10 - Número de tratamentos por medicação possível de ser suspensa.

Medicamento	n
Ceftriaxona	70
Macrolídeo	106
Piperacilina/tazobactam	10
Levofloxacina	20
Oseltamivir	20
Cotrimoxazol	2
Clindamicina	6
Ceftazidima	1
Oxacilina	1
Ganciclovir	1
Vancomicina	1
TOTAL	238

7. Discussão

Nesta tese de doutorado, discutimos a problemática da pneumonia de comunidade grave no Brasil, mais especificamente em São Paulo, tendo como referência o maior hospital do sistema único de saúde do País. A incidência e o impacto da pneumonia comunitária grave têm sido objeto de crescente preocupação, considerando as implicações em termos de morbidade, mortalidade e recursos alocados para o seu diagnóstico e tratamento.

Como o PS-HCFMUSP é um hospital de referência para casos de maior complexidade, a nossa casuística teve predomínio de pacientes com faixa etária mais avançada (mediana 64 anos) e alta frequência de pessoas com alguma comorbidade. Por outro lado, como o estudo foi voltado para pessoas com necessidade de hospitalização, estes achados vão ao encontro dos fatores de risco para pneumonia grave. Por estes mesmos motivos, a taxa de admissão na UTI (40%) foi elevada assim como necessidade de suporte hemodinâmico (21,3%) e terapia de substituição renal (13,6%). Todos esses fatores contribuem para a letalidade encontrada nessa casuística (14,2%).

As diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes,^{19; 49} por não existir estudos nacionais, fundamentam-se nos consensos internacionais, incluindo aquele proveniente dos Estados Unidos da América.⁷ Contudo, é importante mencionar que tais consensos não apenas estão desatualizados, como também baseiam-se majoritariamente em estudos etiológicos cuja metodologia emprega, em sua maioria hemoculturas, apresentam baixa sensibilidade.

Nos estudos mais robustos e relevantes sobre a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), constatou-se que a taxa de detecção de agentes causais por meio de hemoculturas não ultrapassou 30%.^{25; 26; 27; 28} A limitação da viabilidade da amostra assim como a sensibilidade dos métodos microbiológicos tradicionais também foi observada no nosso estudo. A amostra representativa de escarro foi possível apenas em 8,9% dos pacientes, com identificação de algum agente em apenas 26% das amostras, enquanto a coleta da secreção traqueal foi possível em apenas 12 pacientes, com identificação do agente em apenas duas amostras. A hemocultura, coletada em 82,8% dos pacientes, permitiu identificação de algum agente em apenas 5,7% das amostras coletadas. Combinados, os métodos tradicionais de diagnóstico identificaram

agente etiológico em apenas 6,5% dos pacientes e não permite identificação dos vírus respiratórios, um grupo que vem ganhando crescente relevância no contexto das pneumonias.

No nosso estudo, o emprego de técnica molecular permitiu um incremento de 55% na identificação de agente etiológico. Resultado similar também foi observado pelo Gadsby et al.⁵⁴ que realizaram um estudo em dois hospitais na Inglaterra, com 323 pacientes, no qual a técnica de mRT-PCR com painel para 13 bactérias e 13 vírus permitiu um incremento de 48% na identificação etiológica quando comparado à investigação usual (hemocultura e cultura de escarro), e manteve a alta positividade mesmo com o uso de antibióticos até 72 horas antes da coleta.⁵⁴ No nosso estudo, a exposição prévia ao antimicrobiano também não prejudicou a identificação do agente pelo método molecular, (79,7% dos pacientes haviam recebido ao menos uma dose de antibiótico antes da coleta, com um intervalo médio de 13 horas entre a administração da primeira dose e a realização do exame). Outra semelhança observada entre os estudos diz respeito à divergência dos agentes etiológicos identificados em comparação aos consensos estabelecidos. Em nossa pesquisa, os vírus predominaram, representando 42% dos casos (com o Rhinovírus à frente do vírus Influenza), seguidos pelo pneumococo e *H. influenzae*. O *M. pneumoniae* foi responsável por apenas 1,78% dos casos, havendo um único registro de *Legionella spp* e nenhum de *Chlamydomphila pneumoniae*. Essa distribuição difere daquela sugerida pelos especialistas nacionais, que colocam o pneumococo em primeiro lugar, seguido de *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, com os vírus ocupando apenas a quarta posição.

No nosso estudo, houve 5 casos em que o agente etiológico identificado no escarro ou na hemocultura não foram identificados pelo método molecular, sendo estes agentes *M. tuberculosis*, *C. neoformans* (dois casos), *E. coli* e *P. aeruginosa*. Nenhum destes agentes está contemplados nos kits de painel molecular. Os dois casos de *M. tuberculosis* foram isolados em pacientes jovens (25 e 26 anos de idade), um com apenas diabetes mellitus e outro com hipertensão e renal crônico dialítico. O caso isolado de *P. aeruginosa* foi em um paciente transplantado renal e os dois casos de *C. neoformans* foram isolados em pacientes que vivem com HIV. Interessante observar que no total de 8

pacientes com HIV que foram incluídos no estudo, quatro vieram com pesquisa etiológica negativa, dois estavam infectados com *Cryptococcus spp* (sendo um deles com infecção isolada e outro com coinfeção de *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* e *P. jirovecii*), um caso com pneumocistose associado com pneumococo e um infectado apenas com *S. pneumoniae*.

Após a pandemia de Influenza H1N1 em 2009, os vírus passaram a ganhar maior relevância no diagnóstico de PAC. Juntamente com a implementação da investigação etiológica por meio da técnica de PCR, estudos começaram a identificar um número maior de vírus causadores de infecções pulmonares chegando a 30% dos agentes identificados, número semelhante ao nosso estudo.^{54; 76; 81} Interessante notar que tivemos uma detecção significativa de Rhinovirus (15,98%), adenovírus (2,37%), Vírus Sincicial Respiratório (2,37%) e Bocavirus (1,78%). Existe uma controvérsia na literatura se esses vírus são causadores de infecção pulmonar, colonizadores e ainda se acarretam pior prognóstico quando associados à coinfeção com bactérias.⁸² Em um estudo realizado com 136 crianças assintomáticas entre 0 e 5 anos, no qual foi coletado *swab* nasal com pesquisa viral por PCR, Rhinovirus foi encontrado em 15% dos casos.⁸³ Por outro lado, é raro isolar os principais vírus causadores de PAC (influenza, vírus sincicial respiratório e metapneumovirus) em adultos assintomáticos.⁸² Com base neste princípio, em nosso estudo, os agentes virais isolados foram considerados como infecções, dado que todos os pacientes incluídos apresentavam sintomas de pneumonia grave, os quais foram confirmados por exames de imagem (radiografia ou tomografia). Dessa forma, a probabilidade de encontrar o mesmo agente infeccioso nas vias aéreas superiores e inferiores dos pacientes é consideravelmente alta. Em um estudo realizado em Nova Iorque foi coletado *swab* nasal de 2.685 turistas para pesquisa 6 vírus pelo método mRT-PCR e encontraram 6,2% de positividade, porém ao analisar os dados, entre esses positivos, 39% estavam sintomáticos, portanto, a positividade para algum vírus em participantes assintomáticos foi de 3,8%, além disso eles não encontraram nenhuma coinfeção. O principal agente identificado na época do verão foi o Rhinovírus e no inverno o coronavírus sazonal (não SARS-Cov2).⁸⁴

Com o aumento da sensibilidade dos exames utilizados para identificação da etiologia de PAC apareceu uma novidade que foi o alto número de coinfeções. Em um estudo americano, mais de uma bactéria foi encontrado em 31% dos casos, sendo a associação mais frequente *H. influenza* com *S. pneumoniae*. A coinfeção é ainda mais presente com os vírus no qual 82% estavam combinado com alguma bactéria, sendo a combinação mais comum foi Rhinovírus com *H. influenzae* ou *S. pneumoniae* em 37,5% dos casos. Em outro estudo a identificação viral isolada foi de 22%, bactéria isolada 11% enquanto coinfeção vírus-vírus 2% e vírus-bactéria 3%.⁷⁶

Um estudo realizado na Holanda, usando *swab* nasal para identificação de etiologia viral além de 3 bactérias (*M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Legionella ssp*), encontraram *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e *Rhinovirus* respectivamente por ordem de maior frequência. Foi identificado também coinfeção em 27% dos casos sendo entre eles os mais frequentes *Rinovirus* e o Coronavírus sazonal (não SARS-CoV-2), sendo este achado relacionado com maior gravidade dos casos.⁵²

Em consonância com a literatura, nosso estudo identificou 23,7% dos casos apresentando coinfeção (vírus-vírus, bactéria-bactéria, vírus-bactéria). Os agentes bacterianos *H. pneumoniae* e *M. catarrhalis* foram os mais frequentemente relacionados a coinfeções, estando presentes em 53,3% dos casos, seguidos pelo pneumococo, com 51%. Curiosamente, o *Pneumocystis jirovecii* também apresentou uma taxa elevada de coinfeção, com 5 dos 6 casos isolados (83,3%) apresentando essa condição.

Johansson et al. pesquisaram os agentes etiológicos em 184 pacientes e encontraram também vírus em 30% dos pacientes. Quando comparado aos quadros de infecção bacteriana isolada, a coinfeção bacteriana e viral resultou em quadros mais graves (PSI IV ou V).⁸⁵ Voiriot et al.⁸⁶ observaram o mesmo resultado: em 174 pacientes com PAC, 25% apresentavam coinfeção bactéria e vírus, 26% apenas bacteriana e 30% apenas viral. Quando comparados os grupos, o grupo com coinfeção apresentou maior gravidade (PSI mais elevado, maior necessidade de ventilação mecânica, maior necessidade de uso de drogas vasoativas e maior mortalidade hospitalar, todos estatisticamente significativos quando comparados tanto com infecção bacteriana ou viral isoladamente).⁸⁶

Este resultado também foi semelhante em nosso estudo. Ao compararmos a mortalidade entre os agentes isolados, observamos uma menor mortalidade nos casos em que havia apenas infecção bacteriana (inclusive em situações de coinfeção com múltiplas bactérias). No entanto, quando a infecção bacteriana estava associada a um vírus, ou quando apenas vírus ou mais de um vírus foram isolados, a mortalidade aumentava progressivamente. Esse padrão de agravamento da gravidade quando a infecção está relacionada a um vírus reforça a hipótese de que a identificação viral não representa apenas colonização, mas sim uma provável infecção.

A relação de coinfeção influenza e *S. aureus* não é novidade. Desde a pandemia de H1N1 em 2009 foi observada uma alta prevalência desta união e estudos mais recentes mostram que pacientes diagnosticados com a coinfeção tem um pior prognóstico quando comparados a infecção isolada pelo vírus influenza A H1N1.^{87; 88 89} Em um realizado em Karolinska em 184 pacientes com PAC observou que pacientes com coinfeção bactéria-vírus quando comparado com infecção por uma bactéria isolada eles tinham maior gravidade, maior tempo de internação e maior necessidade de uso de oxigênio.⁸⁵

Um estudo conduzido em um hospital nos Estados Unidos incluiu pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea que apresentavam sinais clínicos de pneumonia (de origem comunitária ou hospitalar) e que possuíam algum exame de cultura (hemocultura ou cultura de escarro), bem como a coleta de PCR para MRSA (*S. aureus* resistente à metilicina) através de *swab* nasal. A pesquisa avaliou o valor da positividade desse exame. A sensibilidade e especificidade encontradas para o *swab* foram de 88% e 90,1%, respectivamente. Contudo, como crítica ao estudo, foi considerado que o método padrão-ouro utilizado para os cálculos não identifica a maioria dos agentes etiológicos.⁹⁰ O consenso entre os estudos é o alto valor preditivo negativo ao realizar o RT-PCR para MRSA em pacientes de alto risco, o que possibilita excluir com segurança a infecção por *S. aureus* e, assim, descalonar a antibioticoterapia.⁹¹ Em nosso estudo, também isolamos o *S. aureus* em um grande número de pacientes. Ao analisarmos o valor Ct de todos os pacientes, observamos que uma quantidade expressiva apresentava Ct elevado, próximo ao limite de identificação estabelecido pelo fabricante. Sendo

assim, utilizamos o 25º percentil (interquartil) para distinguir os pacientes infectados dos colonizados. Com essa metodologia, identificamos uma taxa de 7,10% de pacientes infectados e 22,49% de pacientes colonizados, resultado que está em consonância com estudos prévios que buscam determinar a taxa de colonização deste agente.^{92; 93; 94}

Com o emprego das técnicas moleculares, foi observada mudanças nos agentes etiológicos tradicionalmente considerados os principais causadores da PAC. Essas mudanças englobam não só as bactérias mais prevalentes, mas também ressaltam o papel crucial dos vírus. Diante dessas descobertas, pode ser necessário reavaliar o tratamento empírico atualmente preconizado. Um estudo que buscou analisar a concordância dos agentes etiológicos com as diretrizes dos consensos americano e europeu constatou que, nos Estados Unidos, a conformidade com o consenso local era inferior a 10%, enquanto na Europa essa concordância alcançava apenas 20% em relação à diretriz respectiva.⁷⁴

Gadsby et al. descreveram que, com base nos resultados obtidos e na identificação do agente etiológico por meio da técnica mRT-PCR, seria possível descalonar 77% dos antibióticos utilizados, ampliar/modificar o tratamento em 6% dos casos e não alterar a abordagem terapêutica em 17% das situações.⁵⁴

Em nosso estudo, obtivemos resultados ainda mais expressivos, com a possibilidade de descalonar antibióticos em 90,5% dos casos, escalonar em apenas 1,8% e manter a terapia inicial em menos de 10%. Esse descalonamento seria orientado, principalmente, pela suspensão de macrolídeo (considerando que *M. pneumoniae* foi isolado em apenas 1,8% dos casos) e ceftriaxona em casos de PAC causadas exclusivamente por agentes virais.

Portanto, a identificação dos principais agentes etiológicos da pneumonia adquirida na comunidade é de extrema importância para conhecermos nossos agentes etiológicos mais prevalentes, adequar o a terapia medicamentosa, diminuir o uso desnecessário de antibióticos e diminuir o risco de óbito. Os métodos para sua identificação usados até recentemente tem baixa sensibilidade, sendo que na maioria dos pacientes com sintomas de PAC não era possível identificar o agente. Além disso, usar dados de outros países como referência para tratar os nossos pacientes é uma prática inadequada uma vez

que já foi observado em estudos que existe uma variação considerável entre os principais agentes causadores de PAC entre os diferentes países.

8. Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo:

- A pesquisa foi conduzida em um único centro, o que pode restringir a generalização dos resultados para outros contextos e populações.
- O estudo foi realizado em um hospital quaternário especializado, onde a população atendida apresenta um maior número de comorbidades do que a média populacional. Isso sugere que a gravidade dos pacientes pode ser maior do que em outros cenários, limitando a aplicabilidade dos achados a ambientes menos complexos.
- A utilização do *swab* nasal como método de exame, que, apesar de ser útil, não é considerado padrão ouro para o diagnóstico de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC). Isso pode afetar a precisão e a confiabilidade dos resultados.
- Foi feita a utilização de dois Kits diferentes, os quais não identificam os mesmos agentes. Isso pode ter impacto na consistência e comparação dos resultados, e também na capacidade de identificar todos os possíveis patógenos causadores de PAC.

9. Conclusão

- A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) representa uma grave condição de saúde, responsável por um significativo número de internações hospitalares, altas taxas de mortalidade e onerosos custos financeiros.
- Com a adoção da técnica de PCR em nosso estudo, conseguimos um acréscimo de 55% na identificação de agentes etiológicos da PAC em comparação aos métodos habitualmente empregados em pronto socorros, como hemocultura e cultura de escarro/secreção traqueal.
- Nossos resultados indicam divergências significativas entre os agentes identificados e aqueles descritos no consenso brasileiro. Notamos em primeiro lugar os vírus, em especial *Rhinovirus* seguido pelo vírus Influenza, seguidos pelo pneumococo e *H. influenzae*. O *M. pneumoniae* foi responsável por apenas 1,78% dos casos, com apenas um registro de *Legionella spp* e nenhum de *C. pneumoniae*.
- A análise da mortalidade entre os agentes isolados revelou menor mortalidade nos casos com infecção bacteriana exclusiva, mesmo em situações de coinfeção com múltiplas bactérias. No entanto, quando a infecção bacteriana coexistia com um vírus, ou quando somente vírus ou mais de um vírus foram isolados, a mortalidade aumentou progressivamente. Este padrão reforça a suposição de que a identificação viral não se trata apenas de colonização, mas provavelmente de infecção.
- Em virtude dos resultados obtidos em nosso estudo, constatamos que seria viável descalonar o uso de antibióticos em 90,5% dos casos analisados, ao passo que apenas em 1,8% seria necessário escalonar a terapêutica.
- A alta frequência de identificação dos agentes virais isolados em conjunto com a oportunidade de suspensão de antimicrobiano observado no nosso estudo evidencia a importância de estudos em grande escala para melhor

determinação dos agentes responsáveis pela PAC no nosso meio, evitando o uso excessivo de antimicrobianos assim como a identificação dos perfis epidemiológicos das infecções virais respiratórias para permitir melhores políticas de saúde pública para prevenção destes agentes.

9.1 Conclusão final

Concluimos, portanto, que a identificação precisa dos principais agentes etiológicos da PAC é de suma importância para reconhecer os agentes mais prevalentes em nossa população, adequar a terapêutica medicamentosa, minimizar o uso desnecessário de antibióticos e reduzir o risco de óbito.

10. Referências Bibliográficas

- 1 WHO, W. H. O.-. **Global health estimates: Leading causes of death.** <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> 2022.
- 2 Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care. 2013 May 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885363> >.
- 3 DATASUS. 2013. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> >.
- 4 REYNOLDS, J. H. et al. Pneumonia in the immunocompetent patient. **The British journal of radiology**, v. 83, n. 996, 2010 Dec 2010. ISSN 1748-880X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088086> >.
- 5 WIPF, J. E. et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? **Arch Intern Med**, v. 159, n. 10, p. 1082-7, May 24 1999. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335685> >.
- 6 SALDÍAS, F. et al. [Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: a literature review]. **Rev Med Chil**, v. 135, n. 4, p. 517-28, Apr 2007. ISSN 0034-9887. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17554463> >.
- 7 MANDELL, L. A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 44 Suppl 2, n. Suppl 2, 03/01/2007 2007. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278083> >.
- 8 METLAY, J. P. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 200, n. 7, p. e45-e67, Oct 01 2019. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31573350> >.
- 9 MUSHER, D. M. et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. **J Infect**, v. 67, n. 1, p. 11-8, Jul 2013. ISSN 0163-4453. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.03.003> >.
- 10 ESPOSITO, A. L. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. Effect of age on manifestations and outcome. **Arch Intern Med**, v. 144, n. 5, p. 945-8, May 1984. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712411> >.

- 11 METLAY, J. P. et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. **Arch Intern Med**, v. 157, n. 13, p. 1453-9, Jul 14 1997. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224224> >.
- 12 FANG, G. D. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 69, n. 5, p. 307-16, Sep 1990. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2205784> >.
- 13 MUSHER, D. M.; THORNER, A. R. Community-acquired pneumonia. **N Engl J Med**, v. 371, n. 17, p. 1619-28, Oct 23 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337751> >.
- 14 CHALASANI, N. P. et al. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. **Chest**, v. 108, n. 4, p. 932-6, Oct 1995. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555163> >.
- 15 TEMPLETON, K. E. et al. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. **J Clin Microbiol**, v. 42, n. 4, p. 1564-9, Apr 2004. ISSN 0095-1137. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071005> >.
- 16 BAUM, S. G.; KALTSAS, A. Guideline tyranny: primum non nocere. **Clin Infect Dis**, v. 46, n. 12, p. 1879-80, Jun 15 2008. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462101> >.
- 17 KANWAR, M. et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. **Chest**, v. 131, n. 6, p. 1865-9, Jun 2007. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400668> >.
- 18 MANDELL, L. A. Community-acquired pneumonia: An overview. **Postgrad Med**, v. 127, n. 6, p. 607-15, Aug 2015. ISSN 1941-9260. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224210> >.
- 19 CORRÊA, R. A. et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 5, p. 405-423, Sep-Oct 2018. ISSN 1806-3713 (Print) 1806-3713.
- 20 MYINT, P. K. et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory

- rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. **Age Ageing**, v. 35, n. 3, p. 286-91, May 2006. ISSN 0002-0729. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638769> >.
- 21 LIM, W. S. et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. **Thorax**, v. 64 Suppl 3, p. iii1-55, Oct 2009. ISSN 1468-3296. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19783532> >.
- 22 WOODHEAD, M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--summary. **Clin Microbiol Infect**, v. 17 Suppl 6, p. 1-24, Nov 2011. ISSN 1469-0691. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951384> >.
- 23 FINE, M. J. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. **N Engl J Med**, v. 336, n. 4, p. 243-50, Jan 23 1997. ISSN 0028-4793. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995086> >.
- 24 LIM, W. S. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. **Thorax**, v. 58, n. 5, p. 377-82, May 2003. ISSN 0040-6376 (Print)0040-6376. Disponible em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 25 EVANS, L. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. **Crit Care Med**, v. 49, n. 11, p. e1063-e1143, Nov 01 2021. ISSN 1530-0293. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34605781> >.
- 26 CAMPBELL, S. G. et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. **Chest**, v. 123, n. 4, p. 1142-50, Apr 2003. ISSN 0012-3692. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684305> >.
- 27 LIDMAN, C. et al. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. **Scand J Infect Dis**, v. 34, n. 12, p. 873-9, 2002. ISSN 0036-5548. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12587618> >.
- 28 WATERER, G. W.; WUNDERINK, R. G. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. **Respir Med**, v. 95, n. 1, p. 78-82, Jan 2001. ISSN 0954-6111. Disponible em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207022> >.

- 29 MUSHER, D. M.; MCKENZIE, S. O. Infections due to Staphylococcus aureus. **Medicine (Baltimore)**, v. 56, n. 5, p. 383-409, Sep 1977. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/329052> >.
- 30 LA SCOLA, B.; RAOULT, D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. **PLoS One**, v. 4, n. 11, p. e8041, Nov 25 2009. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19946369> >.
- 31 YI, S. H. et al. Duration of Antibiotic Use Among Adults With Uncomplicated Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 9, p. 1333-1341, Apr 17 2018. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126268> >.
- 32 WATERER, G. W.; JENNINGS, S. G.; WUNDERINK, R. G. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1278-81, Nov 1999. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10559087> >.
- 33 FALGUERA, M. et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. **Thorax**, v. 65, n. 2, p. 101-6, Feb 2010. ISSN 1468-3296. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703825> >.
- 34 BENENSON, R. S. et al. Selective use of blood cultures in emergency department pneumonia patients. **J Emerg Med**, v. 33, n. 1, p. 1-8, Jul 2007. ISSN 0736-4679. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630066> >.
- 35 ROSÓN, B. et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. **Clin Infect Dis**, v. 31, n. 4, p. 869-74, Oct 2000. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049763> >.
- 36 MUSHER, D. M.; MONTOYA, R.; WANAHITA, A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. **Clin Infect Dis**, v. 39, n. 2, p. 165-9, Jul 15 2004. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307023> >.
- 37 DEL RIO-PERTUZ, G. et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis**, v. 19, n. 1, p. 403, May 10 2019. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31077143> >.

- 38 SHARIATZADEH, M. R.; MARRIE, T. J. Does sputum culture affect the management and/or outcome of community-acquired pneumonia? **East Mediterr Health J**, v. 15, n. 4, p. 792-9, 2009. ISSN 1020-3397. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187530> >.
- 39 SIGNORI, L. G. et al. Sputum examination in the clinical management of community-acquired pneumonia. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 3, p. 152-8, Mar 2008. ISSN 1806-3756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392463> >.
- 40 O'CONNOR, C. et al. Rapid urinary antigen testing for the investigation of bacteraemic respiratory pneumococcal disease; underutilised and undervalued? **J Infect**, v. 74, n. 2, p. 198-200, Feb 2017. ISSN 1532-2742. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595640> >.
- 41 VIASUS, D. et al. Urinary antigen testing in community-acquired pneumonia in adults: an update. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 17, n. 2, p. 107-115, Feb 2019. ISSN 1744-8336. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30618315> >.
- 42 SINCLAIR, A. et al. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol**, v. 51, n. 7, p. 2303-10, Jul 2013. ISSN 1098-660X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23678060> >.
- 43 RUF, B. et al. Prevalence and diagnosis of Legionella pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. **J Infect Dis**, v. 162, n. 6, p. 1341-8, Dec 1990. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2230263> >.
- 44 SHIMADA, T. et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. **Chest**, v. 136, n. 6, p. 1576-1585, Dec 2009. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318671> >.
- 45 BLÁZQUEZ, R. M. et al. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of Legionella pneumonia in Spain. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 24, n. 7, p. 488-91, Jul 2005. ISSN 0934-9723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997369> >.
- 46 PISO, R. J. et al. The routine use of urinary pneumococcal antigen test in hospitalised patients with community acquired pneumonia has limited impact for adjustment of antibiotic treatment. **Swiss Med Wkly**, v. 142, p. w13679, 2012. ISSN 1424-3997. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965484> >.

- 47 VAN DER EERDEN, M. M. 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**, v. 60, n. 8, p. 672-8, Aug 2005. ISSN 0040-6376. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16061709> >.
- 48 UEMATSU, H. et al. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. **Int J Qual Health Care**, v. 26, n. 1, p. 100-7, Feb 2014. ISSN 1464-3677. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257160> >.
- 49 CORRÊA RDE, A. et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 6, p. 574-601, Jun 2009. ISSN 1806-3713.
- 50 WUNDERINK, R. G. Diagnosis of pneumonia. **Curr Opin Pulm Med**, v. 2, n. 3, p. 213-7, May 1996. ISSN 1070-5287. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363142> >.
- 51 MANDELL, L. A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clin Infect Dis**, v. 44 Suppl 2, n. Suppl 2, p. S27-72, Mar 01 2007. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278083> >.
- 52 TEMPLETON, K. E. et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 3, p. 345-51, Aug 1 2005. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/431588> >.
- 53 VAN ELDEN, L. J. et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 2, p. 177-83, Jan 15 2002. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740705> >.
- 54 GADSBY, N. J. et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 7, p. 817-823, Apr 1 2016. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.
- 55 WOODHEAD, M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. **Eur Respir J**, v. 26, n. 6, p. 1138-80, Dec 2005. ISSN 0903-1936. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319346> >.

- 56 ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. **Eur Respir J**, v. 11, n. 4, p. 986-91, Apr 1998. ISSN 0903-1936. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623709> >.
- 57 CORREA RDE, A. et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 6, p. 574-601, Jun 2009. ISSN 1806-3713. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 58 FUKUYAMA, H. et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2014-10-18 2014. ISSN 1471-2334. Disponível em: < <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-534> >.
- 59 GIANNELLI, G. et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a descriptive study in an Apulian department of internal medicine. **Med Sci Monit**, v. 11, n. 9, p. CR434-9, Sep 2005. ISSN 1234-1010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127363> >.
- 60 MORTENSEN, E. M. et al. Association of Azithromycin With Mortality and Cardiovascular Events Among Older Patients Hospitalized With Pneumonia. **JAMA**, v. 311, n. 21, p. 2199-2208, 2022. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/1877208/joi140052.pdf> >.
- 61 HOPKINS, T. M. et al. Outcomes of Macrolide Deescalation in Severe Community-acquired Pneumonia. **Clin Ther**, v. 41, n. 12, p. 2540-2548, Dec 2019. ISSN 1879-114X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31676040> >.
- 62 GARIN, N. et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. **JAMA Intern Med**, v. 174, n. 12, p. 1894-901, Dec 2014. ISSN 2168-6114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286173> >.
- 63 POSTMA, D. F. et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. **N Engl J Med**, v. 372, n. 14, p. 1312-23, Apr 02 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830421> >.
- 64 ADRIE, C. 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**, v. 17, n. 6, p. R265, Nov 07 2013. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200097> >.

- 65 SLIGL, W. I. et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care Med**, v. 42, n. 2, p. 420-32, Feb 2014. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158175> >.
- 66 BRATZLER, D. W.; MA, A.; NSA, W. Initial antibiotic selection and patient outcomes: observations from the National Pneumonia Project. **Clin Infect Dis**, v. 47 Suppl 3, p. S193-201, Dec 01 2008. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986289> >.
- 67 MELLO, C. F.; NEGRA, M. D. Impact of macrolide therapy on mortality of HIV-infected patients with community-acquired pneumonia in a tertiary teaching hospital. **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 3, p. 262-7, 2011. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670928> >.
- 68 SMEALL, J. T. A short history of the pneumococcus with special reference to lobar pneumonia. **Edinb Med J**, v. 55, n. 3, p. 129-41, Mar 1948. ISSN 0367-1038. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18914591> >.
- 69 HEFFRON, R. **Pneumonia, with special reference to pneumococcus lobar pneumonia**: Cambridge, MA: Harvard University Press 1939.
- 70 GESSNER, B. D. et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. **Vaccine**, v. 37, n. 38, p. 5777-5787, Sep 10 2019. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861177> >.
- 71 CÀMARA, J. et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175224, 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384325> >.
- 72 VAN MENS, S. P. et al. Longitudinal analysis of pneumococcal antibodies during community-acquired pneumonia reveals a much higher involvement of *Streptococcus pneumoniae* than estimated by conventional methods alone. **Clin Vaccine Immunol**, v. 18, n. 5, p. 796-801, May 2011. ISSN 1556-679X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367978> >.
- 73 SAID, M. A. et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60273, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565216> >.
- 74 CARUGATI, M. et al. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. **ERJ Open Res**, v. 4, n.

- 4, Oct 2018. ISSN 2312-0541. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30474036>>.
- 75 DI PASQUALE, M. F. et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. **Clin Infect Dis**, v. 68, n. 9, p. 1482-1493, Apr 24 2019. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.
- 76 JAIN, S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. **N Engl J Med**, v. 373, n. 5, p. 415-27, Jul 30 2015. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793.
- 77 EL-SOKKARY, R. H. et al. Community acquired pneumonia among adult patients at an Egyptian university hospital: bacterial etiology, susceptibility profile and evaluation of the response to initial empiric antibiotic therapy. **Infect Drug Resist**, v. 11, p. 2141-2150, 2018. ISSN 1178-6973. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30464557>>.
- 78 KHAWAJA, A. et al. Etiology and outcome of severe community acquired pneumonia in immunocompetent adults. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 94, Feb 20 2013. ISSN 1471-2334. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425298>>.
- 79 FIGUEIREDO-MELLO, C. et al. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 4, p. e5778, Jan 2017. ISSN 1536-5964. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121925>>.
- 80 GILBERT, D. N. et al. **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy**. 2022.
- 81 UPCHURCH, C. P. et al. Community-Acquired Pneumonia Visualized on CT Scans but Not Chest Radiographs: Pathogens, Severity, and Clinical Outcomes. **Chest**, v. 153, n. 3, p. 601-610, Mar 2018. ISSN 1931-3543. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802696>>.
- 82 JARTTI, T. et al. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. **Pediatr Infect Dis J**, v. 27, n. 12, p. 1103-7, Dec 2008. ISSN 0891-3668. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978518>>.
- 83 TAYLOR, R. et al. The prevalence of viruses and bacteria in the respiratory tract of pre-school children from a Vanuatu village community and the relationship with certain environmental variables. **PNG Med J**, v. 31, n. 1, p. 19-27, Mar 1988. ISSN 0031-1480. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2834893>>.

- 84 BIRGER, R. et al. Asymptomatic Shedding of Respiratory Virus among an Ambulatory Population across Seasons. **mSphere**, v. 3, n. 4, Jul 11 2018. ISSN 2379-5042. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997120> >.
- 85 JOHANSSON, N.; KALIN, M.; HEDLUND, J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. **Scand J Infect Dis**, v. 43, n. 8, p. 609-15, Aug 2011. ISSN 1651-1980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466255> >.
- 86 VOIRIOT, G. et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 375, Oct 25 2016. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27852281> >.
- 87 MURRAY, R. J. et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus and methicillin resistant Staphylococcus aureus co-infection. **PLoS One**, v. 5, n. 1, p. e8705, Jan 14 2010. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090931> >.
- 88 TENG, F. et al. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients. **J Infect Chemother**, v. 25, n. 2, p. 129-136, Feb 2019. ISSN 1437-7780. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30448361> >.
- 89 CAWCUTT, K.; KALIL, A. C. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. **Curr Opin Crit Care**, v. 23, n. 5, p. 385-390, Oct 2017. ISSN 1531-7072. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777158> >.
- 90 DANGERFIELD, B. et al. Predictive value of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, n. 2, p. 859-64, 2014. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277023> >.
- 91 SMITH, M. N. et al. Systematic Review of the Clinical Utility of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Nasal Screening for MRSA Pneumonia. **Ann Pharmacother**, v. 53, n. 6, p. 627-638, Jun 2019. ISSN 1542-6270. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30600697> >.
- 92 VERHOEVEN, P. O. et al. Detection and clinical relevance of Staphylococcus aureus nasal carriage: an update. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 12, n. 1, p. 75-89, Jan 2014. ISSN 1744-8336. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308709> >.

- ⁹³ SOLLID, J. U. et al. Staphylococcus aureus: determinants of human carriage. **Infect Genet Evol**, v. 21, p. 531-41, Jan 2014. ISSN 1567-1348.
- ⁹⁴ WERTHEIM, H. F. et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 12, p. 751-62, Dec 2005. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310147> >.

11. Anexos

11.1 Anexo I: Termo de consentimento livre e esclarecido

1	
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP	
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
<hr/>	
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL	
1. Nome: _____	
Documento de identidade Nº: _____	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Data de Nascimento: ___/___/___	
Endereço: _____	
Nº: _____ APTO: _____ Bairro: _____	
Cidade: _____ CEP: _____	
Telefone: (____) _____	
2. Responsável legal: _____	
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____	
Documento de Identidade: _____	
Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Data de Nascimento: ___/___/___	
Endereço: _____	
Nº: _____ APTO: _____ Bairro: _____	
Cidade: _____ CEP: _____	
Telefone (____) _____	
<hr/>	
DADOS SOBRE A PESQUISA	
1. Título do protocolo de pesquisa: " <u>Investigação de etiologias de pneumonia comunitária grave no Município de São Paulo</u> "	
2. Pesquisador: <u>Daniel Joelsons</u>	
Cargo/Função: <u>Médico Assistente</u>	Inscrição no Conselho Regional Nº: <u>131.303</u>
Unidade do HCFMUSP: <u>Unidade de Moléstias Infeciosas e Parasitárias</u>	
3. Avaliação do risco da pesquisa:	
RISCO MÍNIMO <input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO <input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR <input type="checkbox"/>
4. Duração da pesquisa: <u>12 meses</u>	

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

1. O objetivo deste estudo é identificar as bactérias e/ou vírus mais comuns responsáveis por causar pneumonia grave com necessidade de internação hospitalar utilizando métodos mais modernos e melhores que normalmente são utilizados rotineiramente. Para atingir este objetivo, será coletada amostras de swab ou de catarro, conforme as condições do paciente. Além disso, será coletada amostras de sangue para avaliação da gravidade do paciente.
2. O exame é feito com um swab (cotonete esfregado) na boca, garganta e nariz do paciente. Para os pacientes que produzem catarro e estão conscientes, sem uso de tubo orotraqueal, será coletado amostras de catarro para execução do exame. Nos pacientes que estão respirando com ajuda do aparelho através do tubo orotraqueal, será coletado amostra de secreção do pulmão para realização destes exames, com auxílio de uma sonda traqueal.
3. Todas estas amostras listadas nos itens 2 serão analisadas através de uma máquina capaz de identificar 33 agentes, entre eles 13 bactérias e 20 vírus que normalmente não se utiliza no Hospital das Clínicas nem em outros hospitais. Os resultados destes exames só estarão disponíveis alguns meses após a coleta dos exames, não interferindo ou modificando o tratamento usual do paciente.
4. A amostra de sangue normalmente é colhida de alguma veia periférica do ante-braço/mão/perna. Todas estas amostras são analisadas no nosso laboratório e os resultados demoram em torno de 5 dias para ficarem disponíveis.
5. Nos pacientes que participarão do estudo, os exames mencionados no ITEM 4 são realizados rotineiramente levando um pequeno desconforto ao paciente devido a picada das agulhas. Os exames não rotineiros que serão realizados (ITEM 2) causam um pequeno desconforto devido à necessidade de esfregar o cotonete no nariz e no fundo da garganta. Tanto a coleta de catarro quanto a coleta de secreção pulmonar já são realizados rotineiramente nos pacientes com quadro de pneumonia. Não há nenhum risco de vida adicional ao paciente, nem há interferência no seu tratamento decorrente destes procedimentos.
6. Não há benefício direto para o participante do estudo. Ao término deste irá se analisar os principais agentes causadores de pneumonia grave podendo-se prestar no futuro um atendimento melhor e com mais chance de sucesso terapêutico.

7. Garantia de acesso em qualquer etapa do estudo. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Daniel Joelsons que pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155; Telefone(s) 2661-7143 ou 3034-1444, de 2ª a 6ª feira, em horário comercial (8h30 às 17h), e-mail: segurado@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10. Você ou seu familiar tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

11.2 Anexo II: Plataforma Brasil – aprovação CONEP



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: INVESTIGAÇÃO DE ETIOLOGIAS DE PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRAVE EM QUATRO UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO
Pesquisador Responsável: Daniel Joelsons **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Daniel Joelsons **CAAE:** 32777214.2.1001.0068
Coautores: Ester Sabino
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Ho Ye Li
Instituição: HCFMUSP
Departamento: MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11751

Número do Parecer: 742.256

Data da Relatoria: 06/08/14

Apresentação do Projeto: Pneumonia adquirida na comunidade é uma doença grave com alta incidência e alta mortalidade em todo o mundo. Apesar de, historicamente, considerar-se algumas bactérias como sendo as principais causadoras desta doença, atualmente outros patógenos vem ganhando sua importância, tais como os vírus, principalmente após a pandemia do vírus influenza A(H1N1) de 2009. Os consensos não enfatizam a coleta de culturas previamente à introdução de antibiótico, orientando sua introdução empírica baseada na maior prevalência de alguns agentes. Mas como escolher o melhor tratamento quando é possível isolar apenas uma parcela dos agentes com os métodos usuais e não existe uma epidemiologia nacional dos micro-organismos mais prevalentes em nosso meio? Para isto o PCR real-time tem se mostrado nos últimos anos um método mais sensível do que os utilizados usualmente. Ele permite a identificação mais rápida do agente e, acima de tudo, em um tempo clinicamente relevante. Enquanto a cultura normalmente utilizada demora de 3 a 5 dias para chegar-se a um diagnóstico, o PCR demora algumas horas.

Objetivo da Pesquisa: Devido à ausência de dados epidemiológicos nacionais que possam direcionar o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, relatos de aumento de quadros virais com acometimento pulmonar grave e à maior disseminação do método diagnóstico por PCR real-time, o objetivo desse estudo é identificar, através do PCR real-time,

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5ª andar
 CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
 55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

os agentes etiológicos de pacientes com o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade internados na unidade de terapia intensiva e comparar este método com os convencionais já utilizados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os pacientes não serão acometidos a nenhum risco extra devido ao estudo, uma vez que todo material utilizado na pesquisa de agentes já é rotineiramente coletado em todos os pacientes com pneumonia grave.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Estudo relevante, bem desenhado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE completo e escrito em termos simples.

Recomendações: Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovar.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 06 de Agosto de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

11.3 Anexo III: Formulário de coleta de dados

Data Dictionary Codebook									
			13/04/2022 14:22						
^ Collapse all instruments									
#	Variable / Field Name	Field Label <i>Field Note</i>	Field Attributes (Field Type, Validation, Choices, Calculations, etc.)						
Instrument: Identificação (identificao) ^ Collapse									
1	record_id	Record ID	text, Identifier						
2	rghc	RGHC	text (number), Required, Identifier						
3	nome	Nome Completo	text, Required, Identifier						
4	endereco	Endereço	text						
5	bairro	Bairro	text						
6	municipio	Município	text						
7	cep	CEP	text						
8	data_admissao	Data de admissao	text (date_dmy), Required						
9	data_nasc	Data de Nascimento	text (date_dmy), Required						
10	age	Idade	calc Calculation: round (datediff ((data_admissao), [data_nasc], "y", "dmy"))						
11	sexo	Sexo	radio <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>Masculino</td></tr> <tr><td>2</td><td>Feminino</td></tr> </table>	1	Masculino	2	Feminino		
1	Masculino								
2	Feminino								
12	dataswab	Data Coleta Swab	text (datetime_dmy), Required						
13	atbprevio	Fez uso de ATB prévio a coleta? <i>Durante internação</i>	radio <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>Sim</td></tr> <tr><td>2</td><td>Não</td></tr> <tr><td>3</td><td>Ignorado</td></tr> </table>	1	Sim	2	Não	3	Ignorado
1	Sim								
2	Não								
3	Ignorado								
14	atb_time	Horario do Atb feito <small>Show the field ONLY if: [atbprevio] = '1'</small>	text (datetime_dmy)						
15	atb1	Qual ATB 1?	text						
16	atb2	Qual ATB 2?	text						
17	atb3	Qual ATB 3?	text						
18	t_atb_coleta	Tempo do ATB para Coleta	calc Calculation: round(datediff([dataswab],[atb_time], "h", "dmy"))						
19	dm	Section Header: <i>Antecedentes Pessoais</i> DM	radio (Matrix) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>SIM</td></tr> <tr><td>2</td><td>NÃO</td></tr> <tr><td>3</td><td>IGNORADO</td></tr> </table>	1	SIM	2	NÃO	3	IGNORADO
1	SIM								
2	NÃO								
3	IGNORADO								
20	has	HAS	radio (Matrix) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>SIM</td></tr> <tr><td>2</td><td>NÃO</td></tr> <tr><td>3</td><td>IGNORADO</td></tr> </table>	1	SIM	2	NÃO	3	IGNORADO
1	SIM								
2	NÃO								
3	IGNORADO								
21	icc	ICC	radio (Matrix) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>SIM</td></tr> <tr><td>2</td><td>NÃO</td></tr> <tr><td>3</td><td>IGNORADO</td></tr> </table>	1	SIM	2	NÃO	3	IGNORADO
1	SIM								
2	NÃO								
3	IGNORADO								
22	dpoc	DPOC	radio (Matrix) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>1</td><td>SIM</td></tr> <tr><td>2</td><td>NÃO</td></tr> </table>	1	SIM	2	NÃO		
1	SIM								
2	NÃO								

			3 IGNORADO
23	neoplasia	Neoplasia	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
24	avc	AVC	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
25	cirrotico	Cirrótico	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
26	irc	IRC	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
27	irc_dialitico <small>Show the field ONLY if: [irc] = '1'</small>	Se IRC - Dialitico?	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
28	imunossupressao	Imunossupressão	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
29	transplante	Transplante	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
30	vacina	Vacina da Gripe Prévia	radio (Matrix) 1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO
31	qual_imunossupressao <small>Show the field ONLY if: [imunossupressao] = '1'</small>	Se imunossupressão	checkbox 1 qual_imunossupressao__1 Medicamentosa 2 qual_imunossupressao__2 HIV 3 qual_imunossupressao__3 Sindromico
32	observacoes	Observações	notes
33	identificao_complete	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Sinais vitais e Exames (sinais_vitais_e_exames)			^ Collapse
34	temp	Temperatura (°C)	text (number_1dp, Min: 33, Max: 40)
35	fc	Frequência Cardíaca	text (number, Min: 40, Max: 200)
36	pas	PA Sistólica	text (number, Min: 10, Max: 300)
37	pad	PA Diastólica	text (number, Min: 10, Max: 300)
38	fr	Frequência Respiratória	text (number, Min: 5, Max: 100)
39	satura_o	Saturação %	text (number, Max: 100)
40	vm	VM	yesno

			<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>0</td><td>No</td></tr> </table>	1	Yes	0	No		
1	Yes								
0	No								
41	bt	Bilirrubina Total <i>mg/dL</i>	text (number_2dp)						
42	bd	Bilirrubina Direta	text (number_2dp)						
43	bi	Bilirrubina Indireta	text (number_2dp)						
44	cai	Calcio ionico <i>mg/dL</i>	text						
45	cloro	Cloro <i>mEq/L</i>	text						
46	cpk	CPK <i>U/L</i>	text (number)						
47	cr	Creatinina <i>mg/dL</i>	text (number)						
48	ph	pH	text (number_2dp)						
49	pao2	PaO2 <i>mmHg</i>	text (number)						
50	pco2	pCO2 <i>mmHg</i>	text (number)						
51	bic	Bic <i>mmol/L</i>	text (number)						
52	be	BE <i>mmol/L</i>	text (number_1dp)						
53	sat	Sat %	text (number)						
54	glicemia	Glicemia	text (number, Min: 10, Max: 500)						
55	hb	Hb <i>g/dL</i>	text (number_1dp)						
56	ht	Hematocrito %	text (number)						
57	leuco	Leuco <i>mm3</i>	text (number)						
58	eos	Eosinofilos <i>mm3</i>	text						
59	linf	Linfocitos <i>mm3</i>	text (number)						
60	plaq	Plaquetas <i>mil</i>	text (number)						
61	k	K <i>mEq/L</i>	text (number_1dp)						
62	dhl	DHL <i>U/L</i>	text (number)						
63	mg	Mg <i>mg/dL</i>	text (number_2dp)						
64	na	Sódio <i>mEq/L</i>	text (number, Min: 100, Max: 200)						
65	fosforo	Fosforo <i>mg/dL</i>	text (number_1dp)						
66	inr	INR	text						
67	r	R	text						
68	pcr	PCR <i>mg/L</i>	text (number)						
69	ur	Uréia <i>mg/dL</i>	text (number, Min: 1, Max: 500)						
70	dp	Derrame Pleural	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>Sim</td></tr> <tr><td>2</td><td>Não</td></tr> <tr><td>3</td><td>Ignorado</td></tr> </table>	1	Sim	2	Não	3	Ignorado
1	Sim								
2	Não								
3	Ignorado								
71	confusao	Confusão Mental	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>Sim</td></tr> <tr><td>2</td><td>Não</td></tr> </table>	1	Sim	2	Não		
1	Sim								
2	Não								

			3 Ignorado
72	observacoes2	Observações	notes
73	sinais_vitais_e_examenes_completos	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Dados Internacao (dados_internacao)			Collapse
74	uti	Necessidade de UTI	radio (Matrix) 1 Sim 0 Não 2 Ignorado
75	iot	Necessidade de IOT	radio (Matrix) 1 Sim 0 Não 2 Ignorado
76	dva	Necessidade de DVA	radio (Matrix) 1 Sim 0 Não 2 Ignorado
77	hd	Necessidade de Hemodialise	radio (Matrix) 1 Sim 0 Não 2 Ignorado
78	observacoes3	Observações	notes
79	dados_internacao_completos	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Culturas (culturas)			Collapse
80	cultura_positiva	Cultura positiva	yesno 1 Yes 0 No
81	data_cultura	Data Cultura	text (date_dmy)
82	hc_aerob	Hemocultura Aeróbica	text
83	hc_anaer	Hemocultura Anaeróbica	text
84	data_escarro	Data Escarro	text (date_dmy)
85	escarro	Cultura de Escarro	text
86	data_cst	Data CST	text (date_dmy)
87	cst	Cultura de Secreção Traqueal	text
88	outra_cultura	Outra Cultura	notes
89	observacoes4	Observações	notes
90	culturas_completos	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Swab (swab)			Collapse
91	swab	Swab	radio, Required 0 Negativo 1 Positivo
		Section Header: <i>Virus</i>	

92	influenza_a	Influenza A	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
93	influenza_b	Influenza B	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
94	influenza_c	Influenza C	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
95	influenza_a_h1n1	Influenza A (H1N1) swl	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
96	parainfluenza_viruses_1	Parainfluenza viruses 1	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
97	parainfluenza_viruses_2	Parainfluenza viruses 2	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
98	parainfluenza_viruses_3	Parainfluenza viruses 3	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
99	parainfluenza_viruses_4	Parainfluenza viruses 4	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
100	coronaviruses_nl63	Coronaviruses NL63	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
101	coronaviruses_229e	Coronaviruses 229E	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
102	coronaviruses_oc43	Coronaviruses OC43	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
103	coronaviruses_hku1	Coronaviruses HKU1	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
104	human_metapneumoviruses_a	Human metapneumoviruses A/B	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
105	rhinovirus	Rhinovirus	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
106	rsv_a	Respiratory syncytial viruses A	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
107	rsv_b	Respiratory syncytial viruses B	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
108	adenovirus	Adenovirus	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim

109	enterovirus	Enterovirus	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
110	parechovirus	Parechovirus	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
111	bocavirus	Bocavirus	radio (Matrix) 0 Nao 1 Sim
112	pneumocystis_jirovecii	Section Header: <i>Bacterias</i> Pneumocystis jirovecii	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
113	mycoplasma_pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
114	chlamydia_pneumoniae	Chlamydia pneumoniae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
115	streptococcus_pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
116	haemophilus_influenzae	Haemophilus influenzae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
117	haemophilus_influenzae_b	Haemophilus influenzae B	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
118	staphylococcus_aureus	Staphylococcus aureus	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
119	moraxella_catarrhalis	Moraxella catarrhalis	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
120	bordetella_spp	Bordetella spp	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
121	klebsiella_pneumoniae	Klebsiella pneumoniae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
122	legionella_pneumophila	Legionella pneumophila/longbeachae	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
123	salmonella_species	Salmonella species	radio (Matrix) 0 Não 1 Sim
124	observacoes5	Observações	notes
125	swab_complete	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete

Instrument: Desfecho (desfecho) Collapse			
126	data_desfecho	Data Desfecho	text (date_dmy)
127	desfecho	Desfecho	radio, Required 0 Alta 1 Óbito 2 Ignorado
128	t_internacao	Dias de internação	calc Calculation: datediff([data_desfecho], [data_admissao], "d", "dmy")
129	observacoes6	Observações	notes
130	reint_hospitalar_48h	Reinternação hospitalar em menos de 48 horas	truefalse 1 True 0 False
131	quanto_tempo_ap_s_alta <small>Show the field ONLY if: [reint_hospitalar_48h] = '1'</small>	Quanto tempo após alta?	text
132	desfecho_complete	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Swab HIAE (swab_hiae) Collapse			
133	swab_hiae	Swab	radio, Required 0 Negativo 1 Positivo
134	virus	Virus	checkbox 1 virus__1 Influenza A H3 (não H1N1) 2 virus__2 Influenza B 3 virus__3 Influenza A (H1N1) 4 virus__4 Parainfluenza 1 5 virus__5 Parainfluenza 2 6 virus__6 Parainfluenza 3 7 virus__7 Parainfluenza 4 8 virus__8 Coronavirus NL63 9 virus__9 Coronavirus 229E 10 virus__10 Coronavirus OC43 11 virus__11 Coronavirus HKU1 12 virus__12 Human Metapneumovirus A/B 13 virus__13 Rhinovirus / Enterovirus 14 virus__14 Respiratory Syncytial virus 15 virus__15 Adenovirus
135	bacteria	Bactéria	checkbox 1 bacteria__1 Mycoplasma pneumoniae 2 bacteria__2 Chlamydia pneumoniae 3 bacteria__3 Bordetella parapertussis 4 bacteria__4 Bordetella pertussis
136	observacoes_hiae	Observações	notes
137	swab_hiae_complete	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Scores (scores) Collapse			

138	curb	Curb	text (number)						
139	port	Port	text						
140	scores_complete	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown <table border="1"><tr><td>0</td><td>Incomplete</td></tr><tr><td>1</td><td>Unverified</td></tr><tr><td>2</td><td>Complete</td></tr></table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete
0	Incomplete								
1	Unverified								
2	Complete								

11.4 Anexo IV: Submissão do artigo


Daniel Joelsons <joelsons@gmail.com>

YRMED-D-23-00576 - Confirming your submission to Respiratory Medicine
1 message

Respiratory Medicine Editorial Office <em@editorialmanager.com>
Reply-To: Respiratory Medicine Editorial Office <support@elsevier.com>
To: Daniel Joelsons <joelsons@gmail.com>

Sun, May 28, 2023 at 2:53 PM

Dear Md Joelsons,

Thank you for sending your manuscript Investigation of Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in a tertiary hospital of São Paulo City, Brazil for consideration to Respiratory Medicine. It has been assigned the following manuscript number: YRMED-D-23-00576. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

For Respiratory Medicine, the average editorial time (in weeks) from submission to final decision is: 9.

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Editorial Manager (EM).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EM will be "With Editor".
2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Respiratory Medicine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/

How can I track the progress of my submission?
You can track the status of your submission at any time at <https://www.editorialmanager.com/yrmed/default.aspx>

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: Joelsons

If you need to retrieve password details, please go to: [click here to reset your password](#)

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu
3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Respiratory Medicine.

Kind regards,

Nicola Alexander Hanania