



Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: revisão de literatura

Rosimar Xavier de Oliveira, Carolina Henrique da Silva*, Andréia Patrícia Gomes,
Tiago Ricardo Moreira, Luciene Muniz Braga

*Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil

Histórico do Artigo

Recebido em:

02/05/2021

Aceito em:

29/11/2021

Palavras-chave:

Resistência antimicrobiana; pneumonia adquirida na comunidade; atenção primária a saúde

Keywords:

Antimicrobial resistance; community-acquired pneumonia; primary health care

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um fator importante para a abordagem da Pneumonia Adquirida na Comunidade, uma das principais causas de morte por doenças infecciosas no mundo. A presente revisão de literatura objetiva analisar a resistência bacteriana relacionada aos principais antimicrobianos usados para o tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade, na Atenção Primária à Saúde, no mundo e no Brasil. Foram realizadas pesquisas com oito associações composta por quatro dos seguintes descritores: “Pneumonia”, “Brazil”, “Family Health Strategy”, “Primary Health Care”, “Anti-Bacterial Agents”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Drug Resistance, Microbial” e “Antimicrobial Stewardship”. As bases de dados utilizadas foram: Pubmed/Medline, Google Scholar, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Portal de Periódicos Capes/MEC e Research Gate, considerando o período de maio a junho de 2020. Após a análise, dez estudos foram incluídos, com ausência de resultados concernentes ao Brasil. Os trabalhos obtidos referiram-se à resistência nos países europeus (sete), nos Estados Unidos (dois) e no Malawi (um). O *Streptococcus pneumoniae* apresentou-se como o patógeno bacteriano de maior prevalência nessa infecção. Os resultados sugerem a importância de se estabelecer diretrizes para o tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade de acordo com o perfil epidemiológico de cada região. No Brasil, especificamente, as dificuldades no manejo dessa condição, realizado regularmente de forma empírica, podem ser explicadas pela ausência de estudos dirigidos a essa temática, tornando-se fundamental a realização de investigações da realidade brasileira.

Antimicrobial resistance in community-acquired pneumonia: a literature review

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is an important factor in the management of Community-Acquired Pneumonia, one of the main causes of death from infectious diseases in the world. This literature review aims to analyze bacterial resistance related to the main antimicrobials used for the treatment of Community-Acquired Pneumonia, in Primary Health Care, in the world and in Brazil. Searches were performed with eight associations comprising four of the following descriptors: “Pneumonia”, “Brazil”, “Family Health Strategy”, “Primary Health Care”, “Anti-Bacterial Agents”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Drug Resistance, Microbial” and “Antimicrobial Stewardship”. The databases used were: Pubmed/Medline, Google Scholar, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), Capes/MEC Journal Portal and Research Gate, considering the period from May to June 2020. After analysis, ten studies were included, with no results concerning Brazil. The work obtained referred to resistance in European countries (seven), the United States (two) and Malawi (one). *Streptococcus pneumoniae* was the most prevalent bacterial pathogen in this infection. The results obtained show the importance of defining guidelines for the treatment of Community Acquired Pneumonia according to the epidemiological profile of each region. In Brazil, specifically, how difficulties in the management of this condition, carried out regularly in an empirical way, can be explained by the absence of studies directed to this theme, making it essential to carry out investigations of the Brazilian reality.

1. Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é definida como uma complicação

* Autor correspondente: carolhenriquesil@gmail.com (da Silva C.H.)

infecciosa que envolve as vias respiratórias inferiores e acomete o paciente fora de unidades específicas de atendimento à saúde, ou ainda, que surge em até 48 horas após uma internação hospitalar (1,2). É caracterizada pela inflamação aguda do parênquima pulmonar, com o surgimento de sintomas respiratórios, como tosse seca ou produtiva, dor torácica e dispneia, podendo ainda surgir sinais sistêmicos como febre, calafrios, confusão mental e mialgia (3).

A PAC é a principal causa de mortalidade listada entre as condições infecciosas no mundo e acarreta cerca de 1 milhão de internações hospitalares, causando enorme impacto nos recursos de saúde e representando um desafio em termos do diagnóstico e do tratamento. Sua incidência e mortalidade estão associadas ao aumento da idade e do surgimento de comorbidades (4). No Brasil, a PAC é a principal causa de internação no Sistema Único de Saúde. Em 2017, houve 598.668 internações e 52.776 óbitos por PAC (5).

Uma importante característica das complicações infecciosas que se tornou um problema global de saúde pública é a resistência antimicrobiana. Tal situação pode ser explicada pela capacidade de evolução e adaptação dos microrganismos, com resultante diminuição da sensibilidade a diversos fármacos, anteriormente passíveis de uso. Associam-se a tal contexto – corroborando à gravidade do problema – a lentidão e o desinteresse no desenvolvimento de novos medicamentos. Com relação à primeira questão, é importante comentar que a evolução é uma característica ou mesmo habilidade dos microrganismos, os quais se modificam através da pressão seletiva gerada pelo ambiente, ou seja, neste caso a sua capacidade de adaptar-se à ameaça, qual seja, os antimicrobianos (6). É possível compreender portanto, que o grande aumento de bactérias resistentes é altamente influenciado pelo uso não racional de antimicrobianos (7).

No tratamento da PAC, como em todas infecções bacterianas, a resistência antimicrobiana tem importância, à medida que infecções decorrentes de bactérias comunitárias resistentes podem ser de difícil tratamento e se associar a maior letalidade. Outra questão importante é que o aumento do número de pessoas imunocomprometidas e com doenças complexas tratadas em domicílio propicia a disseminação, no meio comunitário, de patógenos multirresistentes de origem hospitalar, fazendo com que as fronteiras que separavam o “ambiente nosocomial” da “comunidade” se tornem menos nítidas (8).

O conhecimento da etiologia das infecções mais comuns da PAC é importante para prescrição empírica inicial de antimicrobianos. Seguindo essa ideia, normalmente é prescrito um antimicrobiano de espectro mais amplo, o que pode elevar a possibilidade de toxicidade e de aumento da resistência bacteriana (4). Neste contexto, é sabido que *Streptococcus pneumoniae* é responsável por boa parte dos casos de pneumonia em adultos no mundo. As infecções por germes atípicos são também descritas e estão relacionadas a diferentes microrganismos, tais como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydia psittaci* (5).

Em relação à avaliação da gravidade da doença, o emprego exclusivo do julgamento clínico, pode não precisar de forma correta o agravamento do quadro do paciente, podendo culminar em hospitalizações desnecessárias, bem como em intervenções aquém do necessário (9). No entanto, no Brasil, a maioria dos médicos emprega apenas tal expediente para avaliar a gravidade de pacientes com PAC (5). Porém, é importante utilizar o score de prognóstico, que demonstra a dimensão da gravidade e ajuda a prever o prognóstico da PAC, podendo guiar a decisão médica em relação ao tratamento em nível ambulatorial ou hospitalar, podendo envolver o ambiente de terapia intensiva. Além disso, é necessária a verificação etiológica para escolha do antimicrobiano e de sua via de administração adequada (2).

A partir do que foi exposto, pode-se compreender que a PAC é uma doença de grande

relevância em termos clínicos e de saúde pública, na qual diferentes variáveis influenciam o tratamento, sendo a resistência antimicrobiana um fator crítico. Já que poucos estudos têm descrito como a resistência antimicrobiana tem influenciado a PAC, este trabalho teve como objetivo fazer uma análise, por meio de revisão de literatura, da resistência bacteriana relacionada aos principais antimicrobianos usados para o tratamento dessa infecção, não somente no Brasil, mas também em diversos países do mundo nos quais estudos sobre a temática foram encontrados.

2. Materiais e métodos

Estratégia de pesquisa

Para a construção de uma Revisão Integrativa da Literatura que visa proporcionar uma síntese dos conhecimentos da literatura atual a respeito da Pneumonia Adquirida na Comunidade, foi realizada uma busca por artigos empreendida nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed/Medline, Google Scholar, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Portal de Periódicos Capes/MEC e Research Gate.

Em um primeiro momento, buscou-se artigos originais, sem restrição de data, com a temática que relacionasse: (I) bactérias causadoras de pneumonia e os principais antimicrobianos utilizados na terapêutica, (II) associação do uso de antimicrobianos com resistência bacteriana no Brasil. Os descritores utilizados foram consultados na plataforma DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) e usados em oito associações composta por quatro dos seguintes descritores: “*Pneumonia*”, “*Brazil*”, “*Family Health Strategy*”, “*Primary Health Care*”, “*Anti-Bacterial Agents*”, “*Drug Resistance, Bacterial*”, “*Drug Resistance, Microbial*” e “*Antimicrobial Stewardship*”.

A busca não resultou na identificação de citações. Diante dessa constatação, instituiu-se uma nova busca com a retirada do descritor “*Brazil*”. Assim, em um segundo momento, foram realizadas, nas mesmas bases de dados, as buscas de artigos entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, com as associações de descritores expostas no Quadro 1.

Características do estudo, seleção dos artigos e critérios de exclusão/inclusão

A inclusão dos estudos baseou-se nos seguintes critérios: (i) resistência bacteriana com relação à PAC, (ii) resistência bacteriana dos patógenos causadores da PAC, (iii) resistência bacteriana no contexto da atenção primária à saúde (APS), (iv) estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019.

Nesse sentido, foram excluídos todos os artigos que abarcavam pelo menos um dos seguintes itens: (i) estudos publicados em data anterior a janeiro de 2015 ou após dezembro de 2019, (ii) foco em outras moléstias senão pneumonia, (iii) ausência de referência à resistência bacteriana, (iv) temática voltada à pneumonia adquirida no ambiente hospitalar, (v) ausência de dados quantitativos e/ou informações a respeito da resistência bacteriana. Não houve restrição quanto ao idioma, localidade ou tipo de estudo.

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura e os resultados encontrados nas bases de dados

Estratégia de busca (inglês)	Estratégia de busca (português)	Pubmed	Google Acadêmico	Lilacs	Portal Capes	Research Gate
<i>“Pneumonia” AND “Family Health Strategy” AND “Anti-Bacterial Agents”</i>	“Pneumonia” e “Estratégia Saúde da Família” e “Antibacterianos”	0	1	0	0	0
<i>“Pneumonia” AND “Primary Health Care” AND “Anti-Bacterial Agents”</i>	“Pneumonia” e “Atenção Primária à Saúde” e “Antibacterianos”	29	53	1	14	0
<i>“Pneumonia” AND “Family Health Strategy” AND “Drug Resistance, Bacterial”</i>	“Pneumonia” e “Estratégia Saúde da Família” e “Farmacorresistência Bacteriana”	0	1	0	0	2
<i>“Pneumonia” AND “Primary Health Care” AND “Drug Resistance, Bacterial”</i>	“Pneumonia” e “Atenção Primária à Saúde” e “Farmacorresistência Bacteriana”	1	9	0	1	6
<i>“Pneumonia” AND “Family Health Strategy” AND “Drug Resistance, Microbial”</i>	“Pneumonia” e “Estratégia Saúde da Família” e “Resistência Microbiana a Medicamentos”	0	0	0	0	2
<i>“Pneumonia” AND “Primary Health Care” AND “Drug Resistance, Microbial”</i>	“Pneumonia” e “Atenção Primária à Saúde” e “Resistência Microbiana a Medicamentos”	1	20	0	0	5
<i>“Pneumonia” AND “Family Health Strategy” AND “Antimicrobial Stewardship”</i>	“Pneumonia” e “Estratégia Saúde da Família” e “Gestão de Antimicrobianos”	1	2	0	0	1
<i>“Pneumonia” AND “Primary Health Care” AND “Antimicrobial Stewardship”</i>	“Pneumonia” e “Atenção Primária à Saúde” e “Gestão de Antimicrobianos”	4	337	0	43	7

3. Resultados

Na fase inicial da pesquisa, foram selecionados 41 documentos e por meio da leitura dos resumos, foram excluídos 24. Para essa seleção, observou-se os critérios de exclusão (ii, iii e iv) para adequação ao tema e comparou-se os autores, o título, o ano e o jornal de publicação para remoção de nove artigos duplicados.

Em um terceiro momento, a leitura completa dos artigos foi realizada, permitindo a exclusão de mais oito documentos por meio da análise do último critério de exclusão.

Dessa forma, ao final, foram selecionados um total de 9 artigos para compor essa revisão. A seguir, a Figura 1 apresenta uma sùmula dos resultados obtidos.

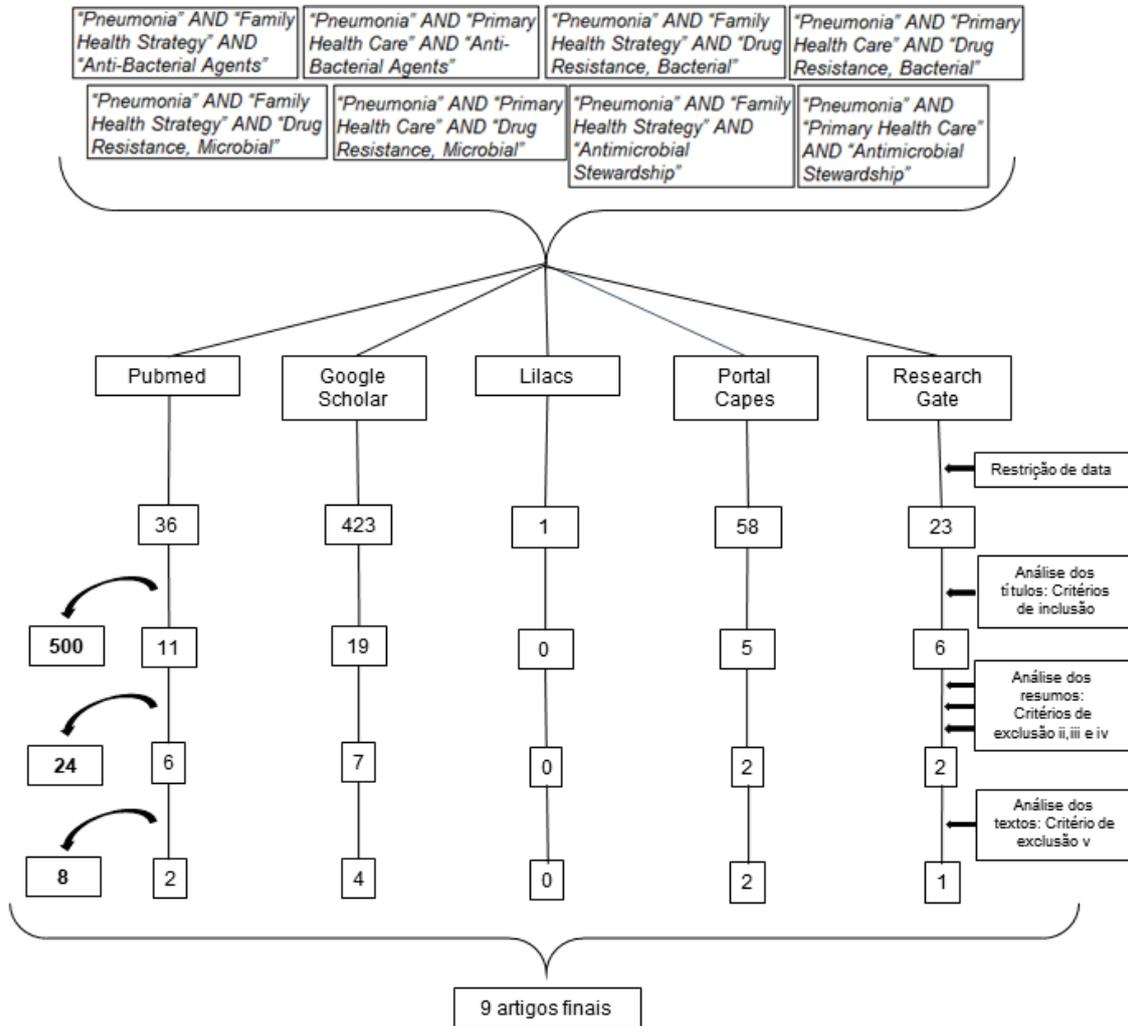


Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção e exclusão dos artigos na revisão de literatura.

No Quadro 2 são apresentadas informações sobre os 9 artigos selecionados. Foram encontrados seis documentos referentes à resistência aos antimicrobianos em países europeus, duas referências para os Estados Unidos, uma referência para o Malawi, um país africano, e uma revisão de estudos realizados em países de todo mundo. Descreve-se cada referência utilizada no artigo, o objetivo do trabalho selecionado, bem como metodologia, principais resultados e conclusão.

Quadro 2 – Dados referentes aos artigos incluídos na presente revisão

AUTOR (BASE DE DADOS)	OBJETIVO	METODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Liu H, 2017 (PubMed) (11)	Expor dados de algumas diretrizes que objetivam contornar o desafio no manejo da pneumonia adquirida na comunidade na atenção primária a saúde.	Revisão das recomendações das diretrizes da <i>Diseases Society of America</i> (IDSA) e da <i>American Thoracic Society</i> (ATS).	As taxas de resistência ao <i>S. pneumoniae</i> aumentaram consideravelmente para penicilina e macrolídeos; um pouco menos para amoxicilina / clavulanato, tetraciclina e cotrimoxazol; e insignificante para a fluoroquinolona levofloxacina. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , que normalmente produz uma pneumonia leve, demonstrou resistência crescente aos macrolídeos.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> permaneceu a principal causa bacteriana da PAC, causa significativa de morbimortalidade nos Estados Unidos. Na era atual de contenção de custos e preocupações com a resistência a antimicrobianos, há um grande interesse em usar a terapia de espectro direcionado, equilibrando os riscos (incluindo eventos adversos) com probabilidade de sucesso e evitando recaídas e hospitalizações.
Hecke OV et al., 2017 (PubMed) (13)	Comparar os resultados clínicos entre infecções resistentes a antimicrobianos e infecções sensíveis a antimicrobianos na comunidade para pacientes com doenças do trato respiratório, urinárias e infecções de pele ou tecidos moles, no Reino Unido.	Revisão sistemática de artigos das plataformas MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane e Web of Science, até 15 de abril de 2016 sem restrição de idioma. Incluímos estudos conduzidos em contextos comunitários que relataram dados em nível de paciente sobre infecções confirmadas em laboratório, resistência a antimicrobianos e os resultados clínicos.	A falha na resposta clínica foi significativamente provável em infetados por <i>S. pneumoniae</i> com pneumonia adquirida na comunidade. As estimativas variam entre países europeus, onde aproximadamente 1% a 50% dos isolados de <i>S. pneumoniae</i> foram registrados como resistentes à penicilina ou macrolídeos.	A resistência aos antimicrobianos tem implicações piores para a carga de doenças dos pacientes na comunidade. Essas descobertas podem ser úteis para informar melhor o diálogo entre médico e paciente, diretrizes e campanhas sobre os benefícios e riscos do tratamento com antimicrobianos.
Barfod T et al., 2015 (Google Acadêmico) (14)	Apresentar uma visão geral da porcentagem de isolados bacterianos cobertos pelos antimicrobianos mais usados na área de Copenhague para fornecer aos médicos uma ferramenta prática de ajuda.	Estudo de todos os isolados de bactérias testados quanto à suscetibilidade a antimicrobianos no Hospital Hvidovre, na Dinamarca, de 2004 a 2008. Apenas um isolado por espécie por paciente por ano foi incluído.	Infecções por bactérias resistentes aumentam a morbimortalidade, como observado para espécies de <i>Salmonella</i> resistentes à fluoroquinolona, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) e <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente à penicilina. A suscetibilidade para <i>S. aureus</i> diminuiu para dicloxacilina e gentamicina.	Fornecemos uma tabela que mostra os padrões de resistência na área de Copenhague de 2004 a 2008 para as bactérias patogênicas isoladas mais prevalentes no homem e apresentamos o desenvolvimento de padrões de resistência para <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> no período de 2008 a 2014.
Tejada S et al., 2018 (Google Acadêmico) (4)	Discutir questões sobre epidemiologia, etiologia, microbiológica e diagnóstico de PAC em adultos.	Pesquisa bibliográfica utilizando termos relacionados a pneumonia adquirida na comunidade, microrganismos e diagnóstico em adultos	O <i>S. pneumoniae</i> é o mais frequente patógeno bacteriano, principalmente em pacientes com fatores de risco; Existe maior frequência de pneumococo na Europa; Detecção de outros patógenos importantes, como <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> e patógenos atípicos, como <i>Mycoplasma</i> e <i>Legionella</i> ; Impossibilidade de estabelecer um diagnóstico etiológico em > 50% dos pacientes.	É importante combinar as técnicas microbiológicas e moleculares, juntamente com os biomarcadores imunológicos, para ajudar a identificar a etiologia da PAC em pacientes para fornecer orientação sobre o tratamento mais apropriado.

Continua

continuação				
<p>Calarasu C et al, 2019 (Google Acadêmico) (18)</p>	<p>Esse material se concentra no problema clínico generalizado da resistência antimicrobiana em doenças respiratórias (pneumonia adquirida na comunidade, em particular) e em abordagens diagnósticas modernas para superar esse problema delicado.</p>	<p>Revisão baseada em apresentações do Congresso Internacional da Sociedade Respiratória Europeia (ERS).</p>	<p>Discute sobre a possibilidade de escores de risco para identificar bactérias multirresistentes causadoras de pneumonia na admissão hospitalar, facilitando o tratamento. Apresenta uma ampla discussão sobre a luta contra a resistência antimicrobiana na PAC.</p>	<p>A resistência bacteriana é uma emergência internacional e a implementação de regras para a administração antimicrobiana é uma necessidade.</p>
<p>Matambo E, 2018 (Google Acadêmico) (15)</p>	<p>Este estudo foi conduzido para investigar padrões de prescrição de antimicrobianos de oficiais clínicos e assistentes médicos no tratamento de PAC pediátrica não grave no Limbe Health Center (LHC), Blantyre.</p>	<p>O estudo foi realizado no LHC utilizando prescrições de 53 crianças com idade entre 2 e 59 meses diagnosticadas e tratadas para PAC não grave. A coleta de dados foi realizada no período de março a maio de 2017. Os antimicrobianos prescritos foram comparados pelo teste exato de Fischer. As doses diárias de antimicrobianos prescritas correta e incorretamente nos dois grupos de prescritores foram comparadas pelo teste do qui-quadrado.</p>	<p>As 53 prescrições incluídas foram: cotrimoxazol (n = 29), amoxicilina (n = 19) ou eritromicina (n = 5). Não houve diferença significativa na escolha do antibiótico para o tratamento da PAC pediátrica não grave entre médicos.</p>	<p>Amoxicilina, cotrimoxazol e eritromicina foram prescritos para o tratamento de PAC pediátrica não grave no LHC. Mais da metade dos pacientes incluídos foram subdosados. A compreensão dos padrões de prescrição de antimicrobianos é necessária no planejamento de intervenções destinadas a melhorar o tratamento com antimicrobianos e a conter o surgimento de resistência.</p>
<p>Kraus EM et al., 2017 (Portal Capes) (16)</p>	<p>Fornecer informações sobre as prescrições de antimicrobianos para cuidado de pacientes com tosse aguda, bronquite aguda ou pneumonia adquirida na comunidade.</p>	<p>Dados de 2009 a 2013 de registros eletrônicos de saúde de 12.880 pacientes na Alemanha obtidos de um banco de dados de pesquisa. As prescrições de antimicrobianos para infecção do trato respiratório inferior foram comparadas com a diretriz nacional de tosse da <i>German Society of General Practitioners and Family Medicine</i>.</p>	<p>A maioria dos antimicrobianos foi prescrita para o diagnóstico de bronquite aguda (91,30%), 6,89% para PAC e 1,81% para tosse aguda. Claritromicina, amoxicilina, cefuroxima, e azitromicina foram os antimicrobianos mais prescritos associados à ITRI agudo.</p>	<p>Existe uma grande lacuna entre a recomendação de diretrizes e a prescrição real, na decisão de prescrever e na escolha do antibiótico. Essa lacuna poderia ser preenchida por círculos periódicos de qualidade na prescrição de antimicrobianos pelos profissionais.</p>
<p>Ivanovska V et al., 2016 (Portal Capes) (17)</p>	<p>Avaliar a adesão às diretrizes para prescrição de antimicrobianos para infecções do trato respiratório em crianças e examinar possíveis variações nas práticas médicas gerais holandesas.</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo, obtendo dados sobre diagnósticos e prescrições a partir do prontuário eletrônico. Foram incluídos pacientes menores de 18 anos de idade com diagnóstico de febre, infecções do ouvido e infecções respiratórias de 2010 a 2012. Antimicrobianos estavam ligados a episódios de doença.</p>	<p>Cerca de 40% dos casos de pneumonia receberam macrolídeos ou amoxicilina/clavulanato, em vez do antibiótico de primeira escolha, a amoxicilina. Alta resistência à amoxicilina entre <i>Haemophilus influenzae</i> produtora de beta-lactamase (17% em 2010) pode exigir outros antimicrobianos.</p>	<p>Em geral, os padrões atuais de prescrição melhoraram em comparação com o uso de amoxicilina em 26% dos casos de pneumonia na população geral holandesa em 2001.</p>

continua

continuação

<p>Antony SJ; Ho C., 2016 (Research Gate) (12)</p>	<p>Este artigo revisa as diretrizes atuais de tratamento, bem como destaca os novos antimicrobianos que recentemente se tornaram disponíveis para uso também.</p>	<p>Avaliamos as diretrizes fornecidas pela <i>American Thoracic Society (ATS) / Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i> para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, publicada em 2007, e pneumonia adquirida no hospital publicada em 2005. Também revisamos a literatura publicada de 2005 a 2015, usando o PubMed, para avaliar como o tratamento desses tipos de pneumonia evoluiu.</p>	<p>Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento da PAC e da PAH, permanece um desafio significativo para diagnosticar e tratar dessas enfermidades. Dois novos antimicrobianos IV (tigeciclina e ceftarolina) introduzidos para o manejo da PAC e da telavancina foram aprovados para o HAP. Além disso, esses tratamentos geralmente envolvem alternativas de terapia antimicrobiana devido à crescente resistência a múltiplas drogas</p>	<p>O CAP/HAP continuam sendo uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. A resistência bacteriana está aumentando e dificuldade no tratamento desses pacientes. Drogas mais recentes estão disponíveis, mas devem ser usadas criteriosamente.</p>
--	---	--	---	---

Em 6 (seis) estudos, o microorganismo isolado foi o *Streptococcus pneumoniae* com resistência às penicilinas, aos macrolídeos e à ceftriaxona, embora um desses tenha considerado que seus achados não foram estatisticamente significativos (13). A penicilina e os macrolídeos tiveram uma variação de resistência de 1% a 50% em diversos países europeus (13). Na Holanda, 1%-3% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* são resistentes à penicilina (17). Os macrolídeos atingiram taxa de resistência de até 60% (11) e a ceftriaxona teve sua suscetibilidade diminuindo de 97,4% para 87,5%. (14).

Na África, o *Streptococcus pneumoniae* teve taxas de 20-33% de resistência ao cloranfenicol, resistência acima de 90% ao cotrimoxazol, 2% à eritromicina, 9-18% à penicilina, 50-63% à tetraciclina e 25-37% de resistência a 3 ou mais antibióticos (15).

Em 1 (um) estudo, com cepas de *Mycoplasma pneumoniae*, foi observado um aumento de resistência aos antibióticos macrolídeos, variando de 7% a 50% (11). Além disso, 1 (um) estudou revelou a resistência de 17% das cepas de *Haemophilus influenzae* produtor de b-lactamase à amoxicilina (17).

Conforme 1 (um) estudo, nas infecções por *Staphylococcus aureus* houve uma diminuição significativa da suscetibilidade à dicloxacilina e à gentamicina, embora tenha permanecido relativamente alta para ambas, acima de 97% (14).

Dados relevantes, presente em 1 (um) estudo, que ratificam a prescrição inadequada de antimicrobiano e consequente aumento da resistência, apontam que 62% dos casos de PAC há impossibilidade de detecção bacteriana específica e há prescrição de antibióticos na PAC viral em 41% dos casos (18). Além disso, na Alemanha, 29% dos antibióticos prescritos para pneumonia adquirida na comunidade não são congruentes com as diretrizes propostas (16).

4. Discussão

Como principal fator de morte no mundo e terceiro no Brasil, a pneumonia adquirida na comunidade tem entre suas principais causas bacterianas, os seguintes agentes etiológicos: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella species*, *Chlamydomphila pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* (10). Entretanto, mesmo com essa vasta microbiota respiratória e com a ocorrência de epidemias virais, o *Streptococcus pneumoniae* mantém-se como o patógeno bacteriano de maior prevalência (2).

Já que habitualmente não costuma ser possível a obtenção de resultados microbiológicos

logo após o diagnóstico de PAC (2), deve-se levar em consideração – no tratamento de base empírica – o patógeno mais provável para a região de aquisição da doença, fatores de riscos do paciente, como presença de comorbidades, e fatores epidemiológicos (2).

Devido a presença de estudos que não demonstram inferioridade na mortalidade por PAC quando o tratamento é realizado isoladamente com beta-lactâmicos em comparação a outros regimes como beta-lactâmicos mais macrolídeos ou fluoroquinolonas (2) optou-se, a partir desse momento, propor uma visão separada dos artigos em relação as resistências das formas de tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade.

Resistência aos beta-lactâmicos

Nos Estados Unidos, entre 2010 e 2014, as taxas de resistência a *Streptococcus pneumoniae* aumentaram acentuadamente para penicilina e um pouco menos para amoxicilina/clavulanato (11). A ceftriaxona também foi sujeita a alguma redução da atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, com taxas de suscetibilidade diminuindo de 97,4% para 87,5% entre 1998 e 2009 (11;12).

Segundo um estudo britânico, o impacto da PAC resistente a antimicrobianos em adultos pode ser considerável porque as estimativas têm uma grande variação entre os países europeus, onde aproximadamente 1% a 50% dos isolados de *Streptococcus pneumoniae* foram registrados como inaceitáveis à penicilina (13). Na Dinamarca, especificamente, para *Staphylococcus aureus*, a dicloxacilina, uma penicilina semissintética, possui sensibilidade acima de 97% (14). Além disso, o mesmo estudo confirma a alta susceptibilidade do pneumococo à penicilina, que se apresentou acima de 96% (14).

Em um estudo no Malawi, a resistência do *Streptococcus pneumoniae* à amoxicilina (9-18%) é menor do que o cotrimoxazol, que pode chegar até a 96% (16), como será explanado no tópico adiante.

Resistência a outros grupos de fármacos

Em um estudo de revisão envolvendo países de todo o mundo, a determinação dos agentes etiológicos na pneumonia inclui a identificação contínua de *Streptococcus pneumoniae* como o principal patógeno bacteriano, principalmente em pacientes com fatores de risco ou comorbidades (13). Descreve-se, também, uma maior frequência desse agente na Europa, detecção de outros patógenos importantes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* em maior proporção, e patógenos atípicos, como *Mycoplasma* e *Legionella* (4).

Acima de todas essas constatações, se encontra a impossibilidade de estabelecer um diagnóstico etiológico em mais de 50% dos pacientes (4). Essa conjuntura entra em consonância com um conjunto de estudos europeus que identificou o uso de antimicrobianos de amplo espectro, isto é, não direcionado para patógenos específicos, associado ao aumento do risco de letalidade, aumento significativo no tempo de internação (18). Essas complicações, presumivelmente, possuem relação com taxas elevadas de resistência que esse tipo de antibiótico promove.

A resistência de *Streptococcus pneumoniae* aos macrolídeos é generalizada e concentrada principalmente ao longo da costa leste e do sudoeste dos Estados Unidos, com taxas de até 60% (12). Isso é preocupante porque os macrolídeos são considerados um tratamento empírico de primeira linha para a PAC. Por outro lado tetraciclinas e trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) apresentaram taxas baixas de resistência, e a fluoroquinolona, levofloxacina, quase não apresentou resistência (12). Para a mesma referência, o *Mycoplasma pneumoniae*, que geralmente produz uma pneumonia leve,

demonstrou resistência crescente aos macrolídeos (provavelmente associados a uso generalizado de azitromicina), variando de 7% em Seattle a 50% em Nova Jersey (11). Na Alemanha, claritromicina (25,00%), amoxicilina (14,41%), cefuroxima (10,79%) e azitromicina (10,56%) foram os antimicrobianos mais comumente prescritos associados à ITRI aguda (16).

Na Holanda, um estudo constatou que cerca de 40% dos casos de pneumonia receberam macrolídeos ou amoxicilina/clavulanato como tratamento, em vez do antibiótico de primeira escolha recomendado no país, a amoxicilina (17). Devido ao amplo espectro de cobertura, esses antimicrobianos são considerados melhores para pacientes com condições graves, alergia à penicilina ou risco de resistência bacteriana (17). Esse dado alerta para o potencial desenvolvimento de cepas de bactérias resistentes, uma vez que o patógeno bacteriano mais comum da pneumonia na Holanda, o *Streptococcus pneumoniae*, possui somente 1% a 3% de resistência no período do estudo, não necessitando da renúncia dessa primeira escolha. No entanto, alta resistência à amoxicilina entre *Haemophilus influenzae* produtor de beta-lactamase (17% em 2010) pode exigir a escolha desses outros antimicrobianos (17).

Diferentemente da epidemiologia europeia, um estudo realizado no Malawi demonstrou a utilização do cotrimoxazol como antibiótico mais prescrito para PAC em crianças, seguindo diretrizes específicas de 2005 da OMS, as quais recomendavam esse medicamento como tratamento de primeira linha para pneumonia não grave no lugar da amoxicilina, indicada atualmente (15). Algumas razões para a permanência da diretriz antiga seria o preço mais barato desse medicamento em alguns países, o que faz com que os pacientes sejam mais aderentes ao tratamento com esse fármaco (15).

Contudo, neste mesmo estudo, após a implantação da profilaxia com cotrimoxazol contra infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV, a resistência a esse fármaco aumentou significativamente para 90-96% dos isolados de *Streptococcus pneumoniae*, enquanto as taxas para a amoxicilina permaneceram mais baixas. Em acréscimo, a taxa de falha do tratamento da PAC também é alta devido a resistentes estirpes de *Haemophilus influenzae* (15). Além disso, para o país africano, existem evidências de que os macrolídeos são tão eficazes quanto a amoxicilina no tratamento de pneumonia, principalmente a PAC não grave causada por *Streptococcus pneumoniae* multirresistente (15).

Comparação entre os resultados obtidos com os artigos selecionados e as diretrizes brasileira e americana sobre a Pneumonia Adquirida na Comunidade

Para análise do padrão dos antibióticos prescritos e para a explanação dos possíveis dados levantados a respeito da resistência a esses medicamentos, escolheu-se como referências as *Recomendações para o Manejo da Pneumonia Adquirida na Comunidade 2018*, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e o documento “Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia”, publicado pela *American Thoracic Society (ATS)* e *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e a American Thoracic Society (ATS) recomendam a utilização de beta-lactâmicos (ampicilina mais sulbactam, cefotaxima, ceftarolina ou ceftriaxona) mais macrolídeos ou doxiciclina (azitromicina ou claritromicina) ou monoterapia com uma fluoroquinolona respiratória (levofloxacina, moxifloxacina) para o tratamento de pacientes internados com PAC não severa.

Os estudos que explanaram a respeito da utilização de beta-lactâmicos elencaram taxas variáveis de resistência a esse fármaco para os diferentes países, estando, em sua maioria, com susceptibilidade acima de 90%, excetuando-se alguns países europeus não

especificados, em que a taxa chega até 50% de resistência. Portanto, estão de acordo com as diretrizes propostas e possuem, majoritariamente, taxas de resistência baixas para a primeira linha de medicamento.

Por outro lado, os macrolídeos, que também são primeira linha, apresentaram taxas elevadas de resistência em diversos países, como os EUA e a Alemanha, alertando, portanto, que, de forma geral, os beta-lactâmicos permanecem como a melhor opção para o tratamento da PAC, conforme perfil de susceptibilidade.

Embora as fluoroquinolonas tenham apresentado baixa resistência nos estudos, as referências a ATS e a IDSA aconselham evitar o seu uso devido ao risco de efeitos colaterais graves. Portanto, essa classe torna-se opção quando o paciente fez uso de antibiótico nos três meses anteriores, vem de regiões com taxa de resistência à macrolídeos superior a 25% ou possui alguma comorbidades, como DPOC e diabetes mellitus (10). Além disso, outros medicamentos utilizados, como o cotrimoxazol na África e as tetraciclina não são recomendados como primeira escolha por essas diretrizes.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) estabeleceu como primeira linha para o tratamento da PAC, a monoterapia com beta-lactâmicos ou macrolídeos, como azitromicina e claritromicina (2). Essas recomendações entram de acordo com as diretrizes internacionais e os achados de susceptibilidade brasileira vão de encontro aos mundiais. Conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a resistência à penicilina do *Streptococcus pneumoniae* não é preocupante na conjuntura atual, portanto, em linhas gerais, torna-se um fármaco de primeira linha eficaz no tratamento da PAC no Brasil. Contudo, atentando para as diversas particularidades brasileiras, é imperiosa a realização de estudos na atenção primária a fim de desenvolver um perfil próprio a respeito dos antimicrobianos e suas consequências para o sistema de saúde do país.

5. Considerações finais

Com a ausência de referências nacionais a respeito de resistência bacteriana na APS, relacionada à pneumonia adquirida na comunidade, tornou-se imperativo, nessa revisão, a utilização de dados obtidos em outras localidades para estabelecer conjecturas sobre o cenário brasileiro com base nos achados mundiais. Diante disso, as *Recomendações para o Manejo da Pneumonia Adquirida na Comunidade 2018*, da SBPT e o documento “Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia”, publicado pela ATS e pela IDSA foram usados como alicerces dessa análise.

Foi possível perceber que antibióticos de primeira linha possuem níveis de susceptibilidade distintas em vários países. Atenta-se o fato de que as penicilinas ainda permanecem como uma boa escolha de manejo da PAC, embora em diversos países apresente taxas elevadas de resistência. Por outro lado, alerta-se para os macrolídeos, que são menos susceptíveis, em linhas gerais, e ainda estão presentes como primeira linha nas diretrizes.

Além disso, foi possível perceber a discrepância entre os dados de países desenvolvidos, como da Europa e os EUA, se comparado ao estudo do país africano. Além de contrário às diretrizes propostas, o Malawi sofre com elevadas taxas de resistência da terapêutica aplicada, resultado do estado econômico e político existente no país. Essa discordância, em nível mundial, pode ser replicada em nível nacional ao Brasil, já que a existência de realidades distintas resulta em manejos variados da PAC, que são desconhecidos devido à ausência de estudos para essa temática.

Sendo assim, esse estudo permitiu identificar que o conhecimento dos padrões locais de suscetibilidade é crucial para a escolha apropriada do tratamento antimicrobiano empírico

para a PAC, já que a relevância dos patógenos e os padrões de resistência estão associados a grandes variações geográficas. Portanto, é de suma importância o incentivo para a realização de estudos brasileiros sobre a resistência antimicrobiana no tratamento da pneumonia comunitária, os quais a pesquisa nacional carece atualmente, a fim de levantar informações concernentes ao melhor tratamento para a infecção.

6. Agradecimentos

Os autores agradecem ao Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio.

7. Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesses relacionados com o presente trabalho.

8. Referências

1. Schwartzmann PV, Volpe GJ, Vilar FC, Moriguti JC. Pneumonia comunitária e pneumonia hospitalar em adultos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010; 43(3): 238-4.
2. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelim L, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J Bras Pneumol.* 2018; 44(5): 405-423.
3. Cavalcanti MDN. Marcadores clínicos e inflamatórios preditores de fracasso terapêutico em pneumonia adquirida na comunidade [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do SUL, 2006.
4. Tejada S, Romero A, Rello J. Community-Acquired Pneumonia in Adults: What's New Focusing on Epidemiology, Microorganisms and Diagnosis? *Erciyas Med J.* 2018; 40(4): 177-82.
5. Gomes M. Pneumonia adquirida na comunidade: os desafios da realidade brasileira. *J Bras Pneumol e Tisiol.* 2018; 44(4): 254-256.
6. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest Journal.* 2018; 154(5): 1202-1212.
7. Santos MS, Azevedo J, et. al. Temporal trends and clonal diversity of penicillin non-susceptible pneumococci from meningitis cases from 1996 to 2012, in Salvador, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2015; 15(302): 1-10.
8. Berman RA. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. *Secretária Ciência, Tecnol e Insumos Estratégicos/ MS* 2010; 3:1-15.
9. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RDS, Fuchs SC. Perfil clínico, epidemiológico e etiológico de pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade em um hospital público do interior do Brasil. *J Bras Pneumol.* 2015; 44(4): 261-266.
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(7): 45-67.
11. Liu H. Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Is There Anything New?. *Suppl to J Fam Pract.* 2017; 66(4): 10-15.
12. Antony SJ, Ho C. Evaluation and Management of Community and Hospital-Acquired Pneumonia for the Primary Care Providers. *Int J Infect.* 2016; 3(2): 2-8.
13. Hecke OV, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 371-382.
14. Barfod TS, Wibroe EA, Brauner JV, Knudsen JD. Changes in antimicrobial susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* over the past decade. *Dan Med J.* 2015; 62(10): A5145.
15. Matambo E. Antibiotic prescribing in treatment of non-severe paediatric community acquired pneumonia at limbe health centre, Blantyre [Dissertação de mestreado]. Durban, School of Health Sciences, University of KwaZulu-Natal, 2018.
16. Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – Guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine

- data. PLoS One 2017; 12(3): 1-14.
17. Ivanovska V, Hek K, Teeuwisse AKM, Leufkens HGM, Nielen MMJ, Dijk LV. Antibiotic prescribing for children in primary care and adherence to treatment guidelines. *J of Antimicrobial Chemother.* 2016; 71(6): 1707-1714.
 18. Calarasu C, Chichirelo-Konstantynovych KD, Frent S. ERS International Congress, Madrid, 2019: highlights from the Respiratory Infections Assembly. *ERJ Open Res.* 2020; 6: 00316-2019.