

Avaliação da associação de quinolona e ampicilina no tratamento hospitalar de pneumonias graves adquiridas na comunidade

DINÁLIA MARIA RIBEIRO¹, MARÍSIA DE ALMEIDA RITTI¹, CÁTIA ESMERALDA DO CARMO¹,
BRUNO DO VALLE PINHEIRO², JORGE BALDI³, JÚLIO CÉSAR ABREU DE OLIVEIRA³

Objetivo: Avaliar a eficácia da associação de ampicilina e quinolona no tratamento das PAC graves. **Natureza do estudo:** Prospectivo, aberto, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, entre março de 1994 e setembro de 1995. **Casuística e métodos:** Foram estudados os pacientes com diagnóstico de PAC grave. O diagnóstico de pneumonia baseou-se na presença de febre associada a pelo menos três das seguintes condições: tosse, expectoração purulenta, dor torácica pleurítica, leucocitose ou leucopenia, radiografia de tórax com infiltrados compatíveis com pneumonia. A gravidade da pneumonia foi definida pela presença de manifestações clínicas e laboratoriais que enquadrassem o paciente no diagnóstico de sepse grave, segundo o consenso do Colégio Americano de Pneumologia e da Sociedade de Terapia Intensiva. **Resultados:** Foram estudados 23 pacientes, sendo um excluído após o diagnóstico de tuberculose pulmonar. Entre os 22 pacientes que permaneceram, houve cura da pneumonia em 21, com apenas 1 óbito. Efeitos adversos ocorreram em um paciente (farmacodermia). **Conclusão:** A associação ampicilina-quinolona é eficaz no tratamento da pneumonia grave adquirida na comunidade. (*J Pneumol 1997;23(4):174-178*)

Evaluation of ampicillin-quinolone association in hospital treatment of severe community-acquired pneumonia

Objective: Evaluate the efficacy of the ampicillin-quinolone association in the treatment of severe community-acquired pneumonia. **Design:** Open, prospective study carried out at the Emergency room of the Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. **Patients and methods:** From March 1994 to September 1995, the authors studied 23 patients with fever and with at least three of the following symptoms: cough, purulent sputum, pleuritic thoracic pain, leukocytosis or leukopenia, and a chest radiological examination showing infiltrations compatible with pneumonia diagnosis. The patient diagnosis would be severe pneumonia if he met the criteria of severe sepsis as established by the American College of Chest Physicians and by the Society of Critical Care Medicine. **Results:** 23 patients were studied. One was excluded after having a pulmonary tuberculosis diagnosis; 21 patients were considered cured and one died. Adverse drug effects occurred in one patient who presented a mild pharmacodermia. **Conclusion:** Ampicillin-quinolone is efficient in the treatment of severe community-acquired pneumonia.

1. Médico Residente de Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.
2. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.
3. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Endereço para correspondência – Júlio César Abreu de Oliveira, Hospital Universitário – Serviço de Pneumologia, Rua Catulo Breviglieri, s/nº, Bairro de Santa Catarina – 36100-000 – Juiz de Fora, MG. Tel.: (032) 213-3370. e-mail: hsbvp@nutecnet.com.br.

Recebido para publicação em 11/4/97. Reapresentado em 24/7/97. Aprovado, após revisão, em 26/8/97.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade
ATS – American Thoracic Society
EV – Via endovenosa
VO – Via oral
AP – Atividade de protrombina
TTPA – Tempo de trombolastina parcial ativada

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma doença freqüente e grave, apesar da disponibilidade de novos e

potentes antimicrobianos. A PAC está entre a quinta e a sexta causas de morte nos Estados Unidos, sendo a primeira entre as doenças infecciosas⁽¹⁻³⁾. No Brasil, por não ser doença de notificação compulsória, informações sobre sua incidência não são exatas.

Embora a taxa de letalidade entre pacientes com PAC seja baixa, naqueles que necessitam de internação ela chega a 25%. São fatores associados a pior prognóstico na PAC: idade superior a 65 anos; presença de doenças associadas (diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica, alcoolismo, hospitalizações nos últimos anos, imunossupressão, doença neoplásica); frequência respiratória maior que 30 por minuto; pressão arterial sistólica menor que 90mmHg ou diastólica menor que 60 mmHg; temperatura maior que 38,3 C; alteração do estado mental; presença de outro sítio de infecção; leucometria maior que 30.000/mm³ ou menor que 4.000mm³; pressão parcial de oxigênio no sangue arterial menor que 60mmHg respirando em ar ambiente; falência renal aguda; radiografia de tórax mostrando envolvimento de múltiplos lobos ou derrame pleural ou rápida extensão; hematócrito menor que 30%; determinados agentes etiológicos (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*)⁽⁴⁾.

Embora o ideal seja a obtenção do diagnóstico etiológico precoce para o manejo da PAC, o patógeno responsável não é definido em mais de 50% dos casos, mesmo quando testes diagnósticos mais especializados são realizados. Assim, em novembro de 1993, a *American Thoracic Society* (ATS) publicou uma orientação do seu subcomitê de infecção pulmonar traçando as diretrizes para conduta inicial em pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade. Revisaram-se os métodos de diagnóstico etiológico e os aspectos terapêuticos dos quadros pneumônicos⁽⁵⁾. A ATS considera que os diversos métodos disponíveis para os diagnósticos etiológicos das pneumonias são de baixo rendimento, não aconselhando sua utilização rotineira e orientando, conseqüentemente, uma terapêutica empírica, relacionando os prováveis agentes etiológicos com as condições clínicas do paciente.

No caso das pneumonias graves adquiridas na comunidade, os patógenos mais freqüentemente envolvidos como agentes etiológicos, de acordo com a publicação da ATS, são o *Streptococcus pneumoniae*, a *Legionella pneumophila* e, em menor proporção, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus e bacilos gram-negativos. Assim, a proposta de tratamento dessa condição é de uma associação de eritromicina venosa ou com uma cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas ou com outros agentes com atividade antipseudomonas, tais como, imipenem/cilastatina ou ciprofloxacina⁽⁵⁾.

Em nosso meio, no sentido de atingirmos a cobertura antimicrobiana proposta acima, temos como opções: a) o uso de uma cefalosporina de terceira geração com ação an-

tipseudomonas associado à eritromicina oral, que produz, porém, acentuada intolerância gástrica, quando usada em adultos, e que atinge níveis terapêuticos bem mais baixos do que quando utilizada por via endovenosa⁽⁶⁾; b) o uso de uma cefalosporina de terceira geração com ação antipseudomonas associado a um macrolídeo de nova geração (azitromicina, claritromicina ou roxitromicina); c) o uso de uma quinolona por via venosa (ciprofloxacina ou pefloxacina), que tem ação contra *Legionella pneumophila* e cobertura para bacilos aeróbios gram-negativos, associado a ampicilina venosa, no sentido de permitir cobertura de germes anaeróbios e prevenir a ocorrência de sepse pneumocócica de escape, pois 10% das cepas de pneumococos são resistentes às quinolonas⁽⁷⁾.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento empírico de PAC grave com a associação de ampicilina e quinolona.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente os pacientes que se apresentaram no Serviço de Pronto Atendimento do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UJFJF), no período de março de 1994 a setembro de 1995, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão: pacientes com pneumonia grave de origem ambulatorial, com idade maior que 15 anos, não gestantes, sem uso prévio de antibiótico nas últimas 48 horas ou seu uso sem melhora clínica, ausência de hipersensibilidade conhecida às quinolonas, não portadores de doenças terminais ou síndrome de imunodeficiência adquirida.

A definição de pneumonia foi dada pela presença de febre associada a pelo menos três das seguintes condições: tosse, expectoração purulenta, dor torácica, leucocitose e radiografia de tórax com alteração compatível com pneumonia⁽⁵⁾.

Adotamos como critério de gravidade a presença de quadro pneumônico associado a manifestações clínicas ou laboratoriais que enquadrassem o paciente no diagnóstico de sepse grave, segundo a Conferência de Consenso de 1992 do Colégio Americano de Pneumologia e da Sociedade de Terapia Intensiva⁽⁸⁾, ou a presença de imagem radiológica bilateral. Nessa conferência, definiu-se sepse como síndrome de resposta inflamatória sistêmica desencadeada por processo infeccioso. A sepse foi conceituada pela presença de pelo menos duas das seguintes condições: temperatura axilar maior que 38 C ou menor que 36 C, frequência respiratória maior que 20 incursões respiratórias por minuto ou PaCO₂ menor que 32mmHg, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, leucometria global maior que 12.000 ou menor que 4.000 ou 10% de neutrófilos imaturos. Considerou-se sepse grave quando associadas ao quadro de sepse ocorressem disfunção orgânica, hipoperfu-

são ou hipotensão. A presença de hipotensão é definida como pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg ou redução maior ou igual a 40mmHg da pressão arterial basal conhecida do paciente.

O esquema antimicrobiano utilizado foi o de pefloxacina (400mg por via endovenosa – EV – de 12 em 12h) ou ciprofloxacina (200mg EV de 12 em 12h) associada a ampicilina (1g EV de 4 em 4h). Esse esquema foi mantido até 24 horas após o desaparecimento da síndrome séptica. A seguir o paciente recebeu pefloxacina (400mg por via oral – VO – a cada 12h) ou ciprofloxacina (500mg VO a cada 12h) e ampicilina (500mg VO de 6 em 6h), até completar 14 dias de tratamento ou 6 dias sem febre. Os pacientes foram submetidos ao esquema com ciprofloxacina ou pefloxacina associada à ampicilina, de acordo com a disponibilidade do antimicrobiano no momento da admissão no hospital.

Por ocasião do início do tratamento, o paciente foi submetido aos seguintes exames complementares: radiografia de tórax, gasometria arterial, hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, TGO, TGP, bilirrubinas, atividade de protrombina (AP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e hemocultura. Os exames laboratoriais foram repetidos por ocasião da alta hospitalar (exceto hemocultura e gasometria arterial). Durante a internação outras dosagens foram realizadas, conforme a necessidade na condução do paciente.

RESULTADOS

Foram avaliados 23 pacientes no período de março de 1994 a setembro de 1995. Um paciente, no sexto dia após admissão, foi excluído do protocolo, pois mostrou BAAR positivo no escarro, sendo, portanto, diagnosticada tuberculose pulmonar. Os resultados apresentados a seguir referem-se aos demais 22 pacientes.

Dos pacientes estudados, 10 receberam ciprofloxacina e ampicilina e 12, pefloxacina e ampicilina. Não houve distinção significativa entre os dois esquemas quanto ao sexo,

idade, gravidade da pneumonia, caracterizada pela presença de sepse grave ou sepse grave com hipotensão. Sete pacientes apresentavam comprometimento bilateral à radiografia de tórax (tabela 1).

A idade dos pacientes variou de 15 a 82 anos, tendo havido nítido predomínio entre a segunda e a quinta décadas, com 81,8% dos pacientes nesta faixa etária. As principais características dos pacientes estão mostradas nas tabelas 2 e 3.

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença variou de um a dez dias, com 72,7% dos pacientes apresentando tempo igual ou inferior a seis dias.

TABELA 2
Características dos pacientes que receberam ciprofloxacina e ampicilina

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Comorbidade	Terapia EV (dias)	Terapia total (dias)
1	M	40	Doença de Hodgkin	4	14
2	M	17	Nenhuma	4	14
3	F	27	Nenhuma	4	14
4	M	37	Etilismo, pancreatite crônica	10	17
5	M	27	Nenhuma	5	24
6	M	15	Nenhuma	2	10
7	M	65	Insuficiência cardíaca congestiva	4	14
8	M	35	Etilismo	4	16
9	F	28	Etilismo	15	25
10	M	39	Lúpus eritematoso sistêmico	5	14

TABELA 3
Características dos pacientes que receberam pefloxacina e ampicilina

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Comorbidade	Terapia EV (dias)	Terapia total (dias)
1	M	48	Nenhuma	3	9
2	M	36	Etilismo	5	14
3	M	82	DPOC	10	10
4	M	21	Nenhuma	5	14
5	M	17	Nenhuma	2	10
6	M	66	DPOC	8	8
7	M	31	Nenhuma	4	12
8	M	27	Nenhuma	6	14
9	F	42	Etilismo	8	14
10	M	29	Asma	6	14
11	M	24	Nenhuma	4	12
12	F	27	Nenhuma	4	14

TABELA 1
Características dos pacientes que receberam ciprofloxacina ou pefloxacina em associação com ampicilina

	Ciprofloxacina	Pefloxacina	Total
Sexo			
Masculino	8 (80%)	10 (83%)	18 (82%)
Feminino	2 (20%)	2 (17%)	4 (18%)
Idade (média)	33 anos (15-65) ± 14	38 anos* (17-82) ± 19	35 anos (15-82) ± 17
Sepse grave	5 (50%)	5 (42%)	10 (45,5%)
Sepse grave + hipotensão	5 (50%)	7 (58%)	12 (55%)
Acometimento bilateral	3 (30%)	3 (25%)	6 (27%)

* p = 0,43 (teste t de Student)

Hemocultura foi positiva em seis pacientes (27%); em dois pacientes isolou-se *Streptococcus pneumoniae* nas três amostras. Os demais agentes isolados foram: *Staphylococcus aureus*, sensível à ciprofloxacina e resistente à ampicilina; *Staphylococcus sp* coagulase negativo não *epidermidis*, sensível à ciprofloxacina e resistente à ampicilina; bastonete gram-positivo, sensível à ciprofloxacina e resistente à ampicilina; *Pseudomonas aeruginosa*, sensível à ciprofloxacina e resistente à ampicilina.

A duração da antibioticoterapia venosa variou de 3 a 15 dias; o maior tempo de terapia venosa foi devido a um quadro de pneumonia com cavitação em paciente etilista portador de pancreatite crônica e tromboangeite obliterante. Este paciente apresentou hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus*, com padrão de sensibilidade citado anteriormente. Em 15 pacientes a terapia venosa foi no máximo de cinco dias, não havendo diferença entre os que receberam ciprofloxacina ou pefloxacina em relação ao tempo de antibioticoterapia oral.

O tempo de internação variou de 6 a 27 dias; 77% dos pacientes apresentaram tempo de internação de 9 a 12 dias.

O tempo total de tratamento variou de 9 a 26 dias; em 77,2% dos pacientes foi de 9 a 15 dias. Um dos pacientes recebeu um curso inicial de antibióticos de 14 dias com melhora clínica e radiológica, embora persistisse alteração na radiografia de tórax. Após a suspensão da medicação houve reaparecimento dos sintomas – tosse, expectoração purulenta e febre, sem piora radiológica. Foi reiniciado o esquema de ciprofloxacina oral e ampicilina oral por mais dez dias e houve desaparecimento dos sintomas e das imagens radiológicas.

Um paciente apresentou hipersensibilidade cutânea, porém, prontamente revertida com uso de anti-histamínico, sem suspensão da associação ciprofloxacina e ampicilina.

Um paciente que recebeu a associação pefloxacina e ampicilina morreu. Era portador de DPOC e evoluiu com piora do quadro de insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica, ocorrendo o óbito no oitavo dia de tratamento.

Os demais apresentaram boa evolução e estavam curados ao término do tratamento.

DISCUSSÃO

Em função das recentes observações relatadas na literatura estrangeira com relação a mudanças na etiologia das PAC, principalmente nos quadros graves, e da dificuldade em estabelecer um diagnóstico etiológico na maioria dos casos, esquemas antibióticos empíricos de ampla cobertura vêm sendo recomendados na condução terapêutica dessa entidade^(4,5). Podemos questionar se esse perfil etiológico ocorre também no Brasil e se se justifica a adoção de orientação terapêutica baseada em dados epidemiológicos de outras

regiões. Nesse sentido, acreditamos que, enquanto não temos nossas próprias observações, o mais prudente é seguirmos as já existentes, principalmente se considerarmos que elas foram estabelecidas com base em extensas observações epidemiológicas. Temos ainda que considerar que, na prática diária, um tratamento empírico inicial é feito na maioria dos casos, sendo utilizado esquema de ampla cobertura nos casos de apresentação clínica de maior gravidade.

Neste estudo fizemos a avaliação da utilização empírica da associação de quinolona e ampicilina. Esta associação foi escolhida em função de: a) obtenção de altos níveis terapêuticos nas secreções e tecidos pulmonares^(9,10); b) ampla cobertura antimicrobiana, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, anaeróbios e a maioria dos bacilos gram-negativos⁽¹¹⁻¹³⁾; c) possibilidade de passagem da via venosa para a oral, mantendo-se o mesmo esquema e, conseqüentemente, mesmo espectro de ação; d) baixa ocorrência de efeitos colaterais^(14,15); e) custo significativamente menor que o das demais associações recomendadas pela ATS. Sabemos que as quinolonas, em especial a ciprofloxacina, apresentam ação definida contra o pneumococo, inibindo cerca de 90% das cepas testadas^(7,15). Associamos a ampicilina no intuito de evitar a possibilidade de sepse pneumocócica de escape, visto que o pneumococo continua sendo o principal agente da PAC, com mortalidade de até 30%⁽¹⁶⁾. Com o acréscimo da ampicilina ganhamos ainda significativa ação contra a maioria dos germes anaeróbios que causam infecção pulmonar⁽¹⁷⁾.

Com relação à pesquisa etiológica, o único procedimento que utilizamos foi a hemocultura, visto que este estudo se propõe a estudar um tratamento empírico, inferindo-se a etiologia do processo em função da apresentação clínica, de acordo com as diretrizes da ATS. Mesmo com a utilização apenas da hemocultura, cuja positividade ficou de acordo com valores expressos na literatura, observamos a ocorrência de importantes patógenos não habituais em pneumonia adquirida na comunidade, tais como *Staphylococcus* não *epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*. A observação desse fato, por si só, já nos permite considerar o valor da associação terapêutica aqui proposta, visto que tais agentes eram sensíveis à ciprofloxacina e provavelmente à pefloxacina, apesar de esta não ter tido comprovação laboratorial.

A eficácia da associação utilizada é demonstrada pela evolução dos pacientes, com recuperação clínico-radiológica de quase todos (apenas um morreu), a despeito da gravidade de sua apresentação clínica inicial.

Com relação ao critério usado para definir a gravidade do caso, optamos pela utilização da definição diagnóstica de sepse grave ou quadro com envolvimento radiológico bilateral. Consideramos que os critérios utilizados para definição de sepse grave foram decididos em consenso⁽⁸⁾, tendo sido, pois, largamente discutidos, e que são mais conhecidos por

já serem utilizados há mais tempo. Se, porém, levarmos em consideração os critérios de gravidade adotados pela ATS (frequência respiratória maior que 30 por minuto, relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio menor que 250, necessidade de ventilação mecânica, comprometimento radiológico bilateral ou de múltiplos lobos, pressão arterial sistólica menor que 90mmHg ou diastólica menor que 60mmHg, necessidade de agentes vasopressores por mais de quatro horas, insuficiência renal)⁽⁶⁾, para ficarmos em concordância geral com suas diretrizes, constatamos que 92% de nossos pacientes se enquadram como portadores de pneumonia grave.

Não observamos emergência de resistência antimicrobiana em nossos pacientes, que apresentaram rápida melhora dos sintomas, variando de um a três dias, possibilitando, assim, a administração da medicação por via oral mais precocemente, pois as quinolonas atingem adequados níveis séricos com a administração oral.

As quinolonas apresentam boa tolerabilidade. Foi identificada farmacodermia em um paciente que recebeu a associação de ciprofloxacina e ampicilina. Essa reação foi revertida com o uso de anti-histamínico, não havendo necessidade de suspensão do tratamento.

O tratamento de dez dias com o esquema de ampicilina e quinolona apresenta um custo total em torno de 50% menor quando comparado com outros esquemas antimicrobianos de amplo espectro.

CONCLUSÃO

Os resultados descritos mostram que a associação de quinolona e ampicilina foi efetiva no tratamento das pneumonias graves adquiridas na comunidade. Entretanto, a amostra estudada é relativamente pequena e maiores estudos são necessários para confirmar essa afirmação.

Nessa associação, além do espectro antimicrobiano adequado, a possibilidade de menor tempo de medicação venosa, com facilidade de continuar o tratamento com medicação oral e, conseqüentemente, ambulatorialmente, e seu menor custo, quando comparada com cefalosporinas de terceira geração com ação antipseudomonas ou imipenem/cilastatina, constituem importantes vantagens.

REFERÊNCIAS

1. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78:32-37.
2. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-513.
3. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia: prognosis and clinical features. *Med Clin North Am* 1994;78:1035-1048.
4. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-1624.
5. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
6. Kapusnik-Uner JE, Sande ME, Chambers HF. Antimicrobial agents. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In: Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996;1123-1153.
7. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A):202-207.
8. Bone RC, Balk RA. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
9. Wise R, Donovan IA. Tissue penetration and metabolism of ciprofloxacin. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A):103-107.
10. Mandell GL, Petri Jr WA. Antimicrobial agents. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In: Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996;1057-1072.
11. Kayser FH, Novak J. In vitro activity of ciprofloxacin against gram-positive bacteria. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A):33-39.
12. Barry AL, Jones RN. In vitro activity of ciprofloxacin against gram-positive cocci. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A):27-32.
13. Fasching CE, Gerding DN, Peterson LR. Treatment of ciprofloxacin-induced resistant gram-negative bacilli. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A):80-86.
14. Norrby SR. Side-effects of quinolones: comparison between quinolones and antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:378-383.
15. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-391.
16. Austrian R. Pneumococcal pneumonia. Diagnosis, epidemiologic, therapeutic and prophylactic considerations. *Chest* 1986;90:738-743.
17. Hill MK, Sanders CV. Anaerobic pulmonary infections. *Infect Dis Clin North Am* 1991;3:485-499.