

## Parte I – Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

PAC é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou que surge nas primeiras 48 horas da admissão<sup>(1)</sup>.

Entre as internações por doenças respiratórias, as mais frequentes, no ano de 1999, foram: pneumonia; seguida por asma; e, em terceiro, DPOC (Quadro 1) (DATASUS).

| QUADRO 1<br>Internações por Lista de Doenças do Capítulo X –<br>CID 10*, ano de 1999 |           |
|--|-----------|
| Lista de doenças do aparelho respiratório  | 1999      |
| Pneumonia  | 969.752   |
| Asma   | 391.721   |
| DPOC   | 275.972   |
| Outras doenças respiratórias   | 332.017   |
| Total  | 1.969.462 |

\* CID 10 – 10ª Classificação Internacional de Doenças

Os dados aqui apresentados referem-se à parcela de pacientes atendidos pelo SUS (cerca de 80% da população). Não se dispõe, no Brasil, de dados estatísticos referentes à PAC tratada em regime ambulatorial.

PAC é uma causa comum de morbidade. Estima-se uma incidência mundial de 12 casos por 1.000 indivíduos por ano<sup>(2)</sup>. Extrapolando-se para o Brasil, teríamos 1.920.000 casos por ano. No restante do mundo, aproximadamente 80% dos casos são tratados em ambulatório. Por esta estimativa, metade dos pacientes no Brasil está sendo conduzida em regime hospitalar, resultando em maior gasto dos recursos destinados à saúde pública.

### MORTALIDADE

No Brasil, as pneumonias são a primeira causa de morte entre as doenças respiratórias e, abstraindo-se as causas externas, ocupam o quarto lugar na mortalidade geral entre os adultos, resultando em 26.394 óbitos no ano de 1996 (DATASUS).

### DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA

#### DEFINITIVO

O diagnóstico definitivo das PAC baseia-se na identificação do agente etiológico em espécimes, tais como: sangue; aspirado pulmonar, obtido diretamente do foco de

doença; líquido pleural; fragmento de pulmão; e, ainda, em métodos imunológicos ou de biologia molecular, a exemplo das sondas genéticas.

#### DE PROBABILIDADE

A frequência de pneumonia em pacientes que procuram atendimento médico com sintomas de infecção do trato respiratório varia, em estudos internacionais, de 3% a 18%<sup>(3)</sup>.

Em nosso meio, são comuns os erros de diagnóstico, bem como se observa grande diversidade no manejo das pneumonias em pacientes atendidos em pronto-socorro<sup>(4)</sup>. Isto se deve, em parte, à dificuldade na diferenciação da PAC, de outras infecções das vias aéreas, devido à inespecificidade dos indicadores clínicos – sinais e sintomas<sup>(5)</sup> –, e à subutilização ou dificuldade de interpretação dos achados radiológicos<sup>(4,6)</sup>.

A pneumonia adquirida na comunidade é uma causa importante de sintomas respiratórios agudos. Distinguir pneumonia de outras causas de doença respiratória, tais como, bronquite e infecções do trato respiratório superior, traz importantes implicações terapêuticas e prognósticas. O padrão de referência para o diagnóstico de pneumonia, na prática diária, é a radiografia do tórax, mas, provavelmente, muitos profissionais baseiam-se na história do paciente e nos achados de exame físico, para diagnosticar ou excluir a sua presença. Alguns achados clínicos aumentam a probabilidade de a pneumonia estar presente, como demonstrado em alguns estudos: temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , frequência respiratória  $> 25\text{cpm}$ , presença de expectoração, frequência cardíaca  $> 100\text{bpm}$ , estertores, diminuição dos sons respiratórios, mialgia e sudorese noturna.

Entretanto, o encontro de um ou mais destes achados é insuficiente para o diagnóstico<sup>(6)</sup>.

O quadro clássico da PAC, seguindo-se a um episódio de infecção de via aérea superior, caracteriza-se pelo início súbito de febre, calafrio, dor torácica ventilatório-dependente e tosse com expectoração purulenta ou piosanguinolenta, além de cefaléia, astenia e anorexia. Ao exame físico, podem ser identificados os sinais de consolidação pulmonar. Na presença destes achados, o diagnóstico de pneumonia não oferece dificuldade. Entretanto, esta forma clássica de apresentação não é a mais frequente. A febre pode estar ausente em 20% dos casos, sobretudo nos pacientes idosos, que costumam se apresentar com queda do estado geral, por vezes, com deso-

rientação ou piora de uma condição subjacente, como insuficiência cardíaca. Um aumento da frequência respiratória, acima de 24cpm, muitas vezes como um dado isolado, tem sido observado em 45 a 70% dos pacientes, e pode ser o sinal mais sensível no idoso; a taquicardia também é comum. Estertores costumam estar presentes. Todavia, as evidências de consolidação são observadas em apenas 1/3 dos casos.

Em 10-30% dos pacientes com PAC, há manifestações extrapulmonares, incluindo mialgia, artralgia, cefaléia e distúrbios gastrintestinais. Entretanto, estas manifestações são inespecíficas.

Em pacientes com PAC, internados em unidades de terapia intensiva, a taquipnéia (superior a 30cpm) é mais comum, além de dispnéia, hipotensão arterial e confusão mental. Nestes casos, calafrios, tosse, temperatura superior a 38,2°C, expectoração e dor torácica são menos freqüentes, quando comparados com grupos de pacientes com pneumonia de menor gravidade<sup>(7,8)</sup>.

As pneumonias nos idosos são de mais difícil identificação. Em geral, são mais graves e permitem maior número de possibilidades diagnósticas alternativas, do que as dos jovens<sup>(9,10)</sup>. Além disto, a PAC é mais grave, pela maior frequência com que acomete hospedeiros com algum grau de desnutrição, pela freqüente associação a comorbidades diversas, e pelas manifestações clínicas menos expressivas, como febre, tosse produtiva, dor torácica e dispnéia, que resultam em retardo à procura de assistência médica<sup>(9,11,12)</sup>.

Em pacientes com fatores de risco para aspiração – como quaisquer condições clínicas que incorram em permanência prolongada no leito, diminuição do nível de consciência, distúrbio da deglutição, comprometimento do reflexo glótico ou da tosse, além das doenças esofágicas e iatrogenias –, o risco para pneumonia aspirativa é substancialmente maior. Este tipo de pneumonia, que se caracteriza pela associação a condições clínicas predisponentes, manifesta-se radiologicamente atendendo a uma distribuição gravitacional. Predomina no pulmão direito, pelas características anatômicas da árvore brônquica, envolvendo, sobretudo, o segmento posterior do lobo superior, apical e basal posterior, além dos subsegmentos axilares. Os patógenos anaeróbios são a etiologia usual. Considerando-se a participação de germes que produzem necrose, é comum a presença de cavitação<sup>(13,14)</sup>.

#### DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A radiografia do tórax é imprescindível no manejo das pneumonias, não somente como elemento diagnóstico, como também, para a avaliação da extensão do comprometimento pulmonar e de sua gravidade; identificação de complicações; monitorização da evolução e da resposta ao tratamento<sup>(1,14-16)</sup>.

No passado, a pneumonia foi classificada como lobar, forma broncopneumônica ou intersticial. Como demonstrado em vários estudos<sup>(17-19)</sup>, esta classificação é de utilidade limitada, porque o padrão não pode ser usado para presumir o agente causal, ou mesmo, separar grupos de agentes, como bacterianos e não-bacterianos.

#### PAPEL DO HEMOGRAMA E PROVAS BIOQUÍMICAS

O hemograma tem baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pneumonia e na identificação do agente etiológico<sup>(20,21)</sup>. Mostra-se útil como critério de gravidade e de resposta terapêutica<sup>(14,16)</sup>. Leucopenia geralmente denota mau prognóstico, independente do agente etiológico.

Outros exames, como a dosagem de uréia, glicemia, eletrólitos, transaminases e CPK, têm pouco valor diagnóstico, mas são úteis em caracterizar os critérios de gravidade, na identificação de comorbidades e, eventualmente, podem ser sugestivos de alguns agentes etiológicos<sup>(14,16,22,23)</sup>. Alguns estudos demonstram que hiponatremia e a elevação das transaminases e da CPK são mais freqüentes na pneumonia por *Legionella sp*, embora, pela baixa prevalência desta etiologia, o valor preditivo seja relativamente baixo<sup>(20,21)</sup>.

#### CLASSIFICAÇÃO DAS PAC EM TÍPICAS E ATÍPICAS (ABORDAGEM SINDRÔMICA)

A “síndrome da pneumonia típica” teria como padrão a pneumonia pneumocócica, manifestando-se por infecção da via aérea superior, seguida de febre alta, calafrio, dor pleurítica, tosse com expectoração purulenta ou ferruginosa e sinais de toxemia. A “síndrome de pneumonia atípica” teria como padrão a pneumonia por micoplasma, caracterizada por uma apresentação subaguda, com tosse não-produtiva, cefaléia, mialgia, diarreia e sintomas de vias aéreas<sup>(24)</sup>.

Os proponentes da chamada *abordagem sindrômica* sustentam que a expressão clínica da PAC é um preditor acurado da causa microbiológica, e pode diferenciar a pneumonia bacteriana convencional, evidenciada pela síndrome “típica”, da pneumonia causada por patógenos atípicos, manifestada pela síndrome “atípica”. Esta concepção tem implicações na seleção dos agentes antimicrobianos para o tratamento empírico.

Nos últimos anos, com o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico etiológico e melhor compreensão dos fatores que afetam a expressão clínica, a síndrome da pneumonia atípica perdeu suporte. A expressão clínica da doença é determinada pelo estado funcional e imunológico do paciente, e não decorre exclusivamente do patógeno. Embora em alguns estudos se encontrem diferenças estatisticamente significantes em algumas manifestações, quando grande número de casos com diferentes etiologias são

analisados, a diferença numérica é pequena, de modo que, clinicamente, a aplicação destes achados no paciente individual tem pouca utilidade<sup>(25)</sup>. Outros estudos não observaram diferenças significativas<sup>(26,27)</sup>.

## ETIOLOGIA

A maioria dos estudos epidemiológicos das PAC tem sido desenvolvida com pacientes internados. Isto se deve, em parte, à dificuldade de realização de procedimentos diagnósticos, sobretudo por métodos invasivos, para determinação da etiologia em pacientes ambulatoriais, de baixa gravidade<sup>(22,28-30)</sup>.

Em geral, é possível identificar-se a etiologia em aproximadamente 50% dos casos de PAC<sup>(25,26,30-32)</sup>. Em alguns estudos, fundamentados no diagnóstico sorológico, com alta percentagem de coleta de amostra de soro na convalescença, tem sido possível identificar a etiologia em 60 a 80% dos casos de PAC em pacientes internados<sup>(22,29,30,33)</sup>.

Embora variações locais e regionais sejam reconhecidas, estudos recentes têm mostrado um padrão uniforme dos microorganismos mais freqüentes. O registro, por Ishida no Japão<sup>(34)</sup> e por Rocha no Brasil<sup>(26)</sup>, que encontraram *Mycoplasma* em 19%, vírus em 9%, *Legionella* em 6%, demonstra que a freqüência desses agentes não difere do restante da literatura norte-americana e européia, servindo para reforçar a idéia de que o padrão etiológico mundial tem certa uniformidade.

Os agentes isolados em 22 estudos realizados<sup>(22,26,28,30,34-51)</sup> nos últimos 10 anos, envolvendo 8.116 pacientes, são mostrados na Quadro 2.

| <b>QUADRO 2</b><br><b>Etiologia da PAC – 22 estudos entre 1990-1999,</b><br><b>incluindo 8.116 pacientes</b> |         |
|--|---------|
| Agente   | Varição |
| <i>S. pneumoniae</i> *   | 6 – 43  |
| <i>M. pneumoniae</i>   | 1 – 33  |
| <i>C. pneumoniae</i>   | 1 – 25  |
| <i>H. influenzae</i>   | 1 – 19  |
| <i>Legionella sp</i>   | 2 – 15  |
| Vírus  | 4 – 21  |
| BGN  | 1 – 9   |
| <i>S. aureus</i>   | 1 – 6   |
| Aspiração  | 3 – 9   |
| Mista  | 3 – 12  |
| Desconhecida   | 23 – 58 |

\* 24, 25 e 35% em 3 estudos recentes, com técnicas avançadas de isolamento (Am J Med 1999; 106:385; AJRCCM 1999; 159:1868; Thorax 2000; 55:133)

Em 2 estudos recentes<sup>(48,49)</sup>, a adição de detecção de antígeno pneumocócico, na punção pulmonar transcutânea, e PCR, no sangue, elevou para 24 e 25% a etiologia

pneumocócica. Outro estudo recente<sup>(50)</sup> encontrou, em 1/3 de 44 pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida, PCR positivo no sangue para pneumococo.

O *Haemophilus influenzae* é o agente mais freqüente, após o *S. pneumoniae* e os patógenos atípicos, e tem maior relevância em pacientes com necessidade de internação e nos tabagistas, portadores de DPOC<sup>(14,22)</sup>. O *Staphylococcus aureus* e os bacilos entéricos gram-negativos (BGN) são mais freqüentes em pacientes idosos, principalmente aqueles debilitados por doenças crônicas, e os que fizeram uso recente de antibióticos.

Embora freqüentemente recuperados no escarro, os bacilos gram-negativos passam a ter importância patogênica em pacientes com comorbidades e naqueles com pneumonias graves. Em indivíduos com idade acima dos 60 anos, e na presença de qualquer comorbidade, a razão de chance para pneumonia por bacilos gram-negativos aumenta 4,4 vezes<sup>(28)</sup>.

Na PAC grave, 10 estudos europeus<sup>(52)</sup> demonstraram que o pneumococo continua sendo a etiologia mais freqüente (24%), seguido por *Legionella* (11%, ou duas vezes sua média em PAC não-grave, mas variando de 0 a 30%) e bacilos gram-negativos 5% (0 a 10%).

Os agentes etiológicos ditos “atípicos” (*Legionella sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) respondem por 1/3, aproximadamente, das PAC e causam doença com diversos níveis de gravidade. Esta percentagem é mais influenciada por variações epidemiológicas e geográficas<sup>(53)</sup>. *Mycoplasma*, em certos estudos, é mais freqüentemente visto em pacientes com idade abaixo de 60 anos.

Já a *Chlamydia* é igualmente freqüente em idosos<sup>(27)</sup> e pode ser causa de pneumonia grave. À semelhança da *Legionella*, não é coberta por aminopenicilinas.

Existe incerteza a respeito da freqüência das pneumonias por anaeróbios, já que a maioria dos estudos se baseia em amostras de escarro, que é inadequado para o isolamento deste grupo de patógenos.

Os agentes virais, mais freqüentemente dos grupos influenza, parainfluenza e adenovírus, isoladamente ou em associações, respondem por 9% das etiologias, em média. Está bem estabelecido que as infecções virais do trato respiratório costumam servir de porta de entrada para as pneumonias bacterianas. Isto pode refletir interações diretas ou indiretas entre os vírus infectantes e bactérias colonizantes, por transpor as barreiras orgânicas, levando à supressão imune e aumentando a gravidade da doença. Estas interações incluem: maior produção e distúrbio da depuração de muco; inibição da função dos PMN, macrófagos e células T, bem como dano ao epitélio respiratório, levando à maior aderência bacteriana.

A utilização cada vez mais freqüente de estudos sorológicos tem demonstrado alta incidência de flora mista, va-

riando de 7 a 38%, em geral, incluindo, pelo menos, um patógeno atípico<sup>(25,26,30)</sup>. O papel exato destas associações de agentes etiológicos é controverso – um patógeno poderia servir de copatógeno e facilitar a penetração do segundo; as manifestações clínicas poderiam ser causadas pela associação ou por apenas um dos patógenos; o efeito da associação dos agentes etiológicos poderia ser aditivo, sinérgico ou antagonista<sup>(27)</sup>.

Finalmente, em nosso meio, o *M. tuberculosis* não deve ser esquecido, como causa potencial de quadro pneumônico, em tudo semelhante ao encontrado nas demais formas de pneumonia.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS QUE VISAM A ESTABELEECER A ETIOLOGIA E O NÍVEL DE GRAVIDADE

Ainda hoje, o único método definitivo para o diagnóstico etiológico da PAC requer o isolamento da bactéria no sangue, líquido de empiema pleural ou em material obtido por punção ou biópsia pulmonar<sup>(54)</sup>.

Entretanto, não há estudos randomizados que demonstrem que a comprovação da etiologia da PAC, independente do nível de gravidade, resulte em menor mortalidade, quando comparada com a evolução dos pacientes com antibioticoterapia empírica adequada instituída precocemente no curso da infecção<sup>(55)</sup>.

Contudo, o tratamento dirigido implicaria menor ônus e menos toxicidade, com o potencial de reduzir a indução de resistência bacteriana. Todavia, a realização de testes que procuram identificar a etiologia não deve retardar o início do tratamento<sup>(56)</sup>.

Todos os pacientes com suspeita de PAC devem ser submetidos a radiografias do tórax em projeções frontal e de perfil. Os seguintes exames laboratoriais ficam reservados aos pacientes candidatos ao tratamento hospitalar: hemograma, glicose, uréia, creatinina, bioquímica do fígado e eletrólitos. A sorologia para HIV deve ser cogitada, para os pacientes com idade compreendida entre 15 e 54 anos, mediante o consentimento livre e esclarecido. Quando houver a possibilidade de retenção de CO<sub>2</sub> (DPOC e algumas enfermidades neuromusculares), ou quando a saturação de O<sub>2</sub> estiver abaixo de 92%, deve-se realizar uma gasometria arterial. Antes do início da antibioticoterapia, duas amostras para hemoculturas devem ser colhidas, assim como uma amostra de escarro, para exame direto e cultura. A utilidade do exame de escarro continua a ser debatida<sup>(57)</sup>, porém sua adoção é recomendada para pacientes internados. Em estudo recente, o gram de escarro foi de auxílio em aproximadamente 1/3 dos pacientes com PAC, tendo alta especificidade para pneumonia pneumocócica e por *H. influenzae*<sup>(58)</sup>. Além da colo-

ração pelo gram, a pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes, pela técnica de Ziehl-Neelsen, deve constituir-se em uma rotina. Em casos selecionados, deve ser feita a pesquisa de fungos no escarro. Em pacientes admitidos em UTI, a procura de *Legionella pneumophila* deve ser realizada pela pesquisa do antígeno urinário, método rápido para *Legionella pneumophila* sorogrupo I.

Estes testes diagnósticos devem ser reservados para pacientes internados. Em pacientes avaliados e tratados em regime ambulatorial, o pobre rendimento dos métodos com capacidade diagnóstica imediata e o baixo risco de insucesso com a terapêutica empírica justificam sua não-adoção de rotina.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NÃO-INVASIVOS

### EXAME MICROBIOLÓGICO DO ESCARRO

A amostra deve ser obtida mediante tosse profunda em varredura, antes do uso de antibióticos, evitando-se a aspiração de secreção da via aérea superior. O material deve ser colhido na presença de um médico ou de um outro profissional treinado, motivado e ciente da importância de uma coleta bem realizada no rendimento do exame.

O material deve ser transportado rapidamente para o laboratório e processado em menos de 2 horas. Um retardo de 2-5 horas, no transporte e processamento da amostra, em temperatura ambiente, reduz enormemente o crescimento bacteriano, sobretudo do *S. pneumoniae*, *S. aureus* e bacilos aeróbios gram-negativos, aumentando a taxa de crescimento de microorganismos não-patogênicos contaminantes.

A área de maior purulência deve ser submetida à triagem citológica, que procura validar a amostra selecionada para a semeadura. Devem ser processadas em cultura as amostras que, ao exame direto, mostrem < 10 células epiteliais e > 25 PMNs, em campo de pequeno aumento (x100)<sup>(59,60)</sup>. A presença de mais de 10 diplococos gram-positivos em forma de lança tem boa especificidade (85-90%) para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica<sup>(61)</sup>. A presença de muitos coccobacilos pleomórficos gram-negativos, freqüentemente dentro do citoplasma de leucócitos, sugere fortemente pneumonia por *H. influenzae*; o achado de diplococos gram-negativos sugere *Moraxella catarrhalis*. Bacilos gram-negativos são colonizadores comuns da via aérea superior em pacientes com comorbidades e, muitas vezes, considerados contaminantes, o que não exclui seu papel patogênico em certos casos.

A ausência de patógenos, em amostras de escarro bem colhidas e processadas, não se constitui em um indicativo de etiologia não-bacteriana.

Limitações para o exame de escarro são mostradas na Quadro 3 (modificado de San Pedro<sup>(62)</sup>):

**QUADRO 3**  
**Limitações para a interpretação dos achados microbiológicos do escarro**

- Alguns pacientes com PAC não produzem escarro;
- Qualidade do escarro inadequada, mesmo com coleta supervisionada;
- Interpretações equivocadas freqüentes;
- Valorização da cultura dissociada do exame direto (gram);
- Contaminação da via aérea superior por bactérias não-patogênicas e patogênicas, especialmente em doentes crônicos;
- Impacto da antibioticoterapia prévia sobre os achados da cultura.

O encontro de agentes etiológicos que não colonizam as vias aéreas superiores tem valor diagnóstico. Em nosso meio, a tuberculose pode se apresentar com quadro clínico semelhante ao observado nas pneumonias usuais. Pesquisa de BAAR deve ser solicitada em pacientes não-responsivos à terapia de rotina ou na presença de dados sugestivos.

As culturas devem ser expressas de forma semiquantitativa<sup>(14)</sup>. A semeadura é feita com alças, nos quatro quadrantes de uma placa, a partir da primeira semeadura. O crescimento de mais de 5 colônias no segundo quadrante correlaciona-se com mais de 10<sup>6</sup> colônias/mL de escarro em cultura quantitativa.

#### HEMOCULTURAS

São positivas em 11% dos casos de PAC em pacientes internados, mais freqüentemente em pneumonia pneumocócica<sup>(42)</sup>. A positividade é reduzida quando do uso prévio de antibiótico. Em pacientes admitidos, pelo menos duas amostras para hemocultura devem ser colhidas de sítios distintos, em um intervalo de 2 horas.

#### DETECÇÃO DE ANTÍGENOS

Antígenos de diversos agentes, por técnicas variadas (imunoeletroforese, aglutinação em látex, imunofluorescência e ELISA) podem ser identificados, em várias fontes, como: material de vias aéreas superiores, escarro, sangue, líquido pleural, aspirado pulmonar e urina.

Recentemente, uma técnica de imunocromatografia em membrana para a detecção de antígenos do *S. pneumoniae* na urina foi aprovada pelo FDA. Por este método, os resultados podem ser obtidos em 15 minutos, com sensibilidade de 86% e especificidade de 94%. Como principais desvantagens, a experiência limitada e a necessidade de obter culturas com teste de sensibilidade para a terapêutica dirigida<sup>(63)</sup>. No nível de conhecimento atual, serve de complemento ao exame de escarro e hemoculturas.

O antígeno urinário para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, responsável por cerca de 70% dos casos de

legioneloses, tem sensibilidade em torno de 50-60% e especificidade de mais de 95%. Suas principais vantagens consistem na facilidade técnica e por manter o rendimento, mesmo quando realizado na vigência de uso de antibióticos<sup>(64)</sup>.

#### TESTES SOROLÓGICOS

Estudos sorológicos não são úteis habitualmente na avaliação inicial de pacientes com PAC, mas podem fornecer dados em estudos de vigilância epidemiológica. A maior desvantagem do diagnóstico sorológico repousa na necessidade de mostrar soroconversão, na maioria dos casos. Isto retarda o diagnóstico e não auxilia o clínico no planejamento terapêutico, frente a um paciente agudamente enfermo.

Um teste de fixação de complemento tem sido convencionalmente usado para o diagnóstico de infecções por *Mycoplasma* e pneumonias virais, enquanto que um método de imunofluorescência é usado para o diagnóstico de *L. pneumophila* e *C. pneumoniae*.

Teste de fixação de complemento com medida da IgM é o mais usado para o diagnóstico de pneumonia por *Mycoplasma*. Aumento de 4 vezes é encontrado em torno de 75 a 100% dos casos, em geral na quarta semana. Títulos isolados de 1:64 ou mais, na fase aguda, são sugestivos. Crioaglutininas positivas ( $\geq 1:64$ ) são observadas em 50 a 60% dos casos. Não são específicas, mas títulos elevados sugerem *Mycoplasma* como etiologia.

A conversão sorológica para *Legionella* pode ser lenta ou mesmo não ocorrer. Após 4 semanas, metade dos doentes apresentam conversão e, após 9 semanas, 75%. Os demais 25% não apresentam conversão em casos comprovados por outros métodos.

O teste de fixação de complemento para *C. pneumoniae* não detecta reinfeção ou não é específico, sendo positivo em infecções por outras *Chlamydias*. Aumento de 4 vezes nos títulos, ou um título isolado acima de 1:64, é considerado diagnóstico. O teste de microimunofluorescência é o mais sensível e específico, com aumentos de 4 vezes na IgM  $\geq 1:16$  ou IgG  $\geq 1:512$ , sendo considerados diagnósticos. A expressão dos anticorpos IgM pode demorar 3 semanas e dos IgG, até 8 semanas. Durante reinfeção o nível de IgG sobe rapidamente, enquanto o nível de IgM pode permanecer inalterado.

Não está disponível, no momento, nenhum teste sorológico que possa orientar, com precisão, a terapêutica de infecções respiratórias agudas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ou *L. pneumophila*.

#### DETECÇÃO DE ÁCIDO NUCLÉICO

Recentemente, tem sido aplicada para detecção de pneumococos no sangue, urina e aspirado pulmonar, com maior sensibilidade que os exames usuais.

A complexidade do método impede sua adoção atual na rotina.

O maior potencial de utilização do PCR reside na identificação de *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, e de alguns outros patógenos, que não costumam estar presentes nas vias aéreas na ausência de doença.

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS INVASIVOS

Aspirado transtraqueal, os métodos broncoscópicos, aspirado pulmonar transcutâneo com agulha, toracocentese e biópsia pulmonar videoassistida ou por minitoracotomia são os principais recursos de diagnóstico invasivo.

Cada um deles tem indicações específicas, em pacientes selecionados, não devendo constituir-se em uma prática sistemática.

### CRITÉRIOS QUE DEFINEM O LOCAL DE ATENDIMENTO: AMBULATORIAL, HOSPITALAR, UTI

A escolha de onde realizar-se o tratamento do paciente com pneumonia é uma atitude importante. Vários fatores são associados a uma maior taxa de mortalidade em pacientes com pneumonia: idade; consumo de álcool; extensão da área consolidada; e a presença de comorbidades, como *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca, doenças malignas e outros estados de imunodepressão.

Em geral, a gravidade do paciente é superestimada, levando à decisão de hospitalização em grande número de casos que, se analisados objetivamente, poderiam ser tratados no domicílio<sup>(65)</sup>.

A dificuldade em se adotar uma classificação objetiva da gravidade do quadro clínico pode ser reduzida, quando se utilizam critérios que permitam ao médico estabelecer, objetivamente, taxas de risco de mortalidade e de presumível evolução desfavorável<sup>(66)</sup> (Quadros 1 e 2).

Esta estratificação é realizada em duas etapas distintas: como passo inicial, a classe I compreende os indivíduos com idade inferior a 50 anos, na ausência das cinco comorbidades listadas (doença neoplásica, hepatopatia crônica, insuficiência cardíaca congestiva, enfermidade cerebrovascular, insuficiência renal), com os sinais vitais normais ou pouco alterados, e sem distúrbios sensoriais.

Os indivíduos não alocados na classe I passarão, automaticamente, às classes II-V, cuja tabulação de pontos obedece a três variáveis demográficas (idade, sexo e local de habitação – “lar de idosos”), cinco comorbidades (sumarizadas acima), cinco alterações de exame físico, e sete anormalidades laboratoriais e/ou radiológicas.

Em geral, os pacientes das classes I e II (mortalidade: 0,1% e 0,6%, respectivamente) podem ser tratados em regime ambulatorial. Para aqueles da classe III (mortalida-

de: 2,8%), recomenda-se uma breve internação. Neste caso, mediante a antibioticoterapia venosa ministrada nas primeiras 48-72 horas, define-se a necessidade de prorrogar-se o tempo de permanência na instituição ou a alta hospitalar, quando será instituída a terapêutica seqüencial (substituição da administração venosa do antibiótico pela via oral, a partir de critérios que definem a estabilização).

Os pacientes das classes IV e V (mortalidade: 8,2% e 29,2%, respectivamente) devem ser tratados em regime hospitalar (Figura 1).

| QUADRO 4<br>Escore                                  |                    |
|---|--------------------|
|   | Pontos             |
|   | Pontos cumulativos |
| Sexo masculino                                      | Idade              |
| Sexo feminino                                       | Idade - 10         |
| Reside em abrigo                                    | + 10               |
| Doença neoplásica                                   | + 30               |
| Doença hepática                                     | + 20               |
| Insuficiência cardíaca                              | + 10               |
| Doença cerebrovascular                              | + 10               |
| Doença renal  | + 10               |
| Confusão mental                                     | + 20               |
| FR ≥ 30 com   | + 20               |
| PAs < 90mmHg  | + 20               |
| Temperatura < 35°C ou ≥ 40°C                        | + 15               |
| FC ≥ 125bpm   | + 10               |
| pH < 7,35   | + 30               |
| Uréia ≥ 30mg%                                       | + 20               |
| Sódio < 130mEq/L                                    | + 20               |
| Glicose > 250mg%                                    | + 10               |
| Hematócrito < 30%                                   | + 10               |
| PaO <sub>2</sub> < 60mmHg ou SaO <sub>2</sub> < 90% | + 10               |
| Derrame pleural                                     | + 10               |
| Total de pontos obtidos                             |                    |

| QUADRO 5<br>Estratificação por classes de risco |        |                |                 |                     |
|---|--------|----------------|-----------------|---------------------|
| Risco   | Classe | Pontos obtidos | Mortalidade (%) | Local do tratamento |
| Baixo   | I      | Algoritmo      | 0,1             | Ambulatorial        |
| Baixo   | II     | ≤ 70           | 0,6             | Ambulatorial        |
| Baixo   | III    | 71 - 90        | 2,8             | Breve internação    |
| Moderado  | IV     | 91 - 130       | 8,2             | Hospitalar          |
| Alto  | V      | > 130          | 29,2            | Hospitalar          |

Fine MJ, et al. N Engl J Med 1997;336:243-250.

A adoção ampla e sistemática deste índice apresenta, como principal dificuldade, a necessidade de argüir e pontuar 19 variáveis em salas de urgência.

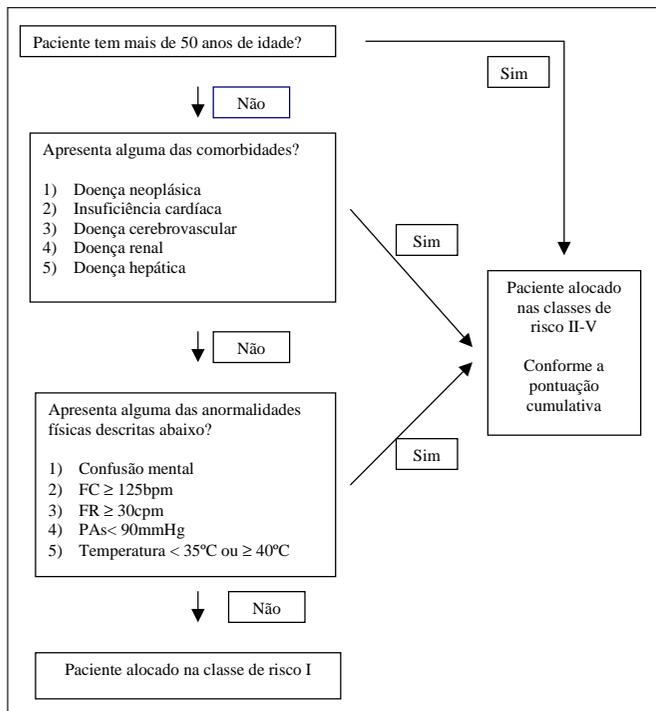


Fig. 1 – Algoritmo de definição

Porém alguns dos dados clínicos de rápida aplicação podem ser utilizados para identificar os pacientes de baixo risco, passíveis de tratamento ambulatorial (classes I e II).

Este algoritmo deve ser entendido como um complemento à decisão médica. Outros fatores, além do risco de mortalidade e de evolução desfavorável, devem ser incorporados à análise de decisão, considerando-se a presumível e necessária adesão do paciente ao tratamento:

- Fator social: se há ou não um mínimo de suporte domiciliar, capaz de atender às necessidades básicas para o tratamento;
- Fator cognitivo: se o paciente está convicto da natureza de sua enfermidade, do esquema posológico prescrito, e da necessidade de usar a medicação até a conclusão do tratamento;
- Fator financeiro: referente ao custo relacionado à aquisição da medicação.

Embora este escore tenha sido desenvolvido primariamente como um modelo preditor de mortalidade e não como método de triagem de pacientes com PAC, o Consenso da SBPT adota este sistema de classificação, por entender que fornece as bases racionais para a decisão quanto ao local mais indicado para o tratamento, permitindo, com eficácia e segurança, reduzir o custo do tratamento, que é determinado grandemente pela internação ou não.

## PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRAVE

Apesar de não haver uma definição aceita universalmente, são considerados casos de PAC grave aqueles com o potencial de evoluir com deterioração do quadro clínico ou com alto risco de mortalidade.

Os critérios propostos por Ewig<sup>(7,67,68)</sup> devem ser seguidos para definir PAC grave. Os critérios são divididos em *maiores e menores*. Recomenda-se a admissão na UTI, quando presentes, pelo menos, 2 dos 3 critérios menores ( $PaO_2/FIO_2 < 250$ ; envolvimento de mais de 2 lobos; PAs < 90mmHg) ou, pelo menos, 1 dos 2 critérios maiores (necessidade de ventilação mecânica; choque séptico). A sensibilidade é de 78%, especificidade 94%, valor preditivo positivo 75% e valor preditivo negativo 95%.

## TRATAMENTO

### 1. ANTIBIÓTICOS

**Betalactâmicos** – São inativos contra *M. e C. pneumoniae* e são ineficazes no tratamento de *Legionella*. O espectro das penicilinas pode ser estreito, com atividade limitada aos gram-positivos (penicilina G) até agentes de amplo espectro com atividade contra vários bacilos gram-negativos (piperacilina, ticarcilina).

Penicilinas combinadas com inibidores de betalactamase (amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam e piperacilina-tazobactam) são ativas contra agentes produtores de betalactamase, tais com *H. influenzae*, anaeróbios e *M. catarrhalis*, mas estas combinações não oferecem vantagem sobre a penicilina contra *S. pneumoniae*.

**Cefalosporinas** – Com a progressão das gerações, a atividade contra bacilos gram-negativos aumenta. Os agentes mais ativos contra *S. pneumoniae* são cefotaxima e ceftriaxona. Cefuroxima pode ser usada em nosso meio<sup>(69)</sup>. Cefalexina, largamente usada para tratamento de PAC no Brasil; cefaclor; cefadroxil; cefazolina e ceftazidima; não devem ser usadas para tratamento de pneumonia pneumocócica. As cefalosporinas orais que podem ser usadas para PAC por pneumococo são cefuroxima, cefpodoxima e cefprozil.

**Macrolídeos** – Eritromicina tem espectro mais estreito e freqüentemente é mal tolerada, pelos efeitos adversos gastrointestinais. Os novos macrolídeos (azitromicina, claritromicina) são melhor tolerados, mas de maior custo.

Pneumococos resistentes à penicilina são habitualmente resistentes aos macrolídeos *in vitro*. Em torno de 10-15% do total de pneumococos são resistentes aos macrolídeos (azitromicina e claritromicina) em nosso meio<sup>(69)</sup>. A resistência do pneumococo aos macrolídeos, ao contrário da resistência à penicilina, que se desenvolve num es-

pectro progressivo de doses, é sempre de alto nível ( $MIC \geq 32\mu\text{g/ml}$ ) e cruzada com todos os seus derivados<sup>(70)</sup>. A correlação da resistência *in vitro* com os resultados clínicos obtidos com os macrolídeos é, entretanto, indefinida.

Os macrolídeos não têm atividade contra bactérias entéricas gram-negativas, são parcialmente eficazes contra o *H. influenzae* (exceto a azitromicina) e não são confiáveis para pneumococos resistentes à penicilina<sup>(71)</sup>. Devido a estes fatores, alguns autores e consensos reservam o uso de macrolídeos para pacientes ambulatoriais, não-idosos, sem comorbidades<sup>(63,72)</sup>.

A roxitromicina foi ineficaz em PAC causada por *H. influenzae* em um estudo recente<sup>(73)</sup>, com taxa de sucesso global em PAC de 79%.

**Quinolonas** – Os agentes atualmente disponíveis para combater as infecções pulmonares são: ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina.

As novas quinolonas têm excelente atividade contra *S. pneumoniae* (sensíveis ou resistentes), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* e patógenos atípicos; e são agentes atraentes para o tratamento de PAC em pacientes com comorbidades, com risco para patógenos resistentes aos betalactâmicos ou aos macrolídeos<sup>(74)</sup>. Ciprofloxacina é menos ativa *in vitro* contra o pneumococo, havendo alguns relatos de falhas em PAC<sup>(75)</sup>, o que não ocorre na exacerbação infecciosa aguda de bronquite crônica. Deve ser reservada para os casos presumíveis ou confirmados de PAC por *P. aeruginosa*.

Embora a gatifloxacina seja 2-4 vezes e a moxifloxacina 4-8 vezes mais ativa do que a levofloxacina contra o *S. pneumoniae*, o significado destas diferenças é incerto, desde que o sucesso clínico tem se mostrado semelhante<sup>(45,76,77)</sup>.

Poucos pacientes muitos graves com risco de vida foram incluídos nos ensaios com quinolonas. O uso abusivo destes agentes para infecções que podem ser tratadas com betalactâmicos pode resultar em resistência (um efeito de classe)<sup>(78)</sup>. Contudo, as quinolonas, sem dúvida, têm o maior espectro contra os agentes que causam PAC, incluindo pneumococos e hemófilos resistentes, e patógenos atípicos. Além disso, o uso em dose única diária aumenta a possibilidade de adesão.

**Outros agentes** – Meropenem e imipenem são ativos contra a maioria dos germes aeróbios e anaeróbios gram-positivos e negativos, incluindo pneumococo, *Pseudomonas*, *H. influenzae* e anaeróbios. Deve ser reservado para casos de PAC por agentes gram-negativos comprovadamente resistentes a outros antimicrobianos.

Vancomicina – É ativa contra todas as cepas de pneumococo, porém seu uso em PAC raramente se justifica; *S. aureus* de comunidade resistente à oxacilina pode ser encontrado em usuários de drogas e em pacientes provenientes de clínicas de repouso<sup>(79)</sup>. O uso abusivo de van-

comicina pode promover aumento de resistência a *S. aureus* e enterococos.

Clindamicina – Tem boa atividade contra cocos gram-positivos, incluindo pneumococos e *S. aureus*. É o agente de escolha em infecções pulmonares por anaeróbios, mas é inativa contra o *H. influenzae*.

TMP-SMZ – A resistência do pneumococo ao TMP-SMZ no Brasil é de mais de 40%<sup>(74)</sup>, especialmente as cepas resistentes à penicilina.

Aminoglicosídeos – Os aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, ampicacina) mostram um efeito bactericida dose-dependente que permite o uso em uma única tomada diária<sup>(80)</sup>. São utilizados em esquemas combinados, quando a possibilidade de bacilos aeróbios gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*, é significativa, assim como, em pacientes internados, na presença de comorbidades.

Tetraciclina – São ativas contra os agentes atípicos, porém a resistência ao pneumococo no Brasil situa-se em torno de 40%. Alguns consensos<sup>(57,63)</sup> recomendam o uso de doxiciclina, como opção terapêutica em pacientes ambulatoriais, com base em um estudo recente<sup>(81)</sup>, porém os resultados não podem ser transportados para nosso meio.

## 2. AGENTES ETIOLÓGICOS

### ***Streptococcus pneumoniae***

Causa 30 a 40% das pneumonias adquiridas na comunidade (ver antes).

A resistência do pneumococo à penicilina é um fenômeno mundial, mas variável em diferentes países e regiões.

A sensibilidade do pneumococo à penicilina é definida conforme o nível da MIC<sub>90</sub>. *Sensível*: quando inibido por concentrações abaixo de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ ; *resistência intermediária*: quando inibido por concentrações entre 0,1-1,0 $\mu\text{g/ml}$ ; *resistência plena ou alta resistência* ( $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$ ). A resistência intermediária no Brasil situa-se entre 20 e 25% e a alta resistência, em geral, abaixo de 5%<sup>(69, 82,83)</sup>, porém dados recentes demonstram que a barreira de 5% da alta resistência está sendo ultrapassada<sup>(84)</sup>. Embora a resistência do *H. influenzae* e da *M. catarrhalis*, à penicilina, seja devida à produção de betalactamase, a alta resistência do *S. pneumoniae* à penicilina é devida a modificações no anel betalactâmico (proteínas ligadoras da penicilina) e daí não pode ser resolvida pela adição de um inibidor de betalactamase. Além disso, a resistência do *S. pneumoniae* à penicilina é freqüentemente um marcador de fenótipo multidroga-resistente<sup>(85)</sup>. Assim, o *S. pneumoniae* com resistência intermediária ou alta à penicilina freqüentemente exibe sensibilidade reduzida às cefalosporinas orais e, em muitos casos, aos macrolídeos, trimetoprim-sulfametoxazol e tetraciclina. Antibióticos, igualmente ativos contra pneumococos sensíveis e resis-

tentes, são vancomicina, linezolida e as fluoroquinolonas respiratórias (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, e outros).

Se as cepas de pneumococos não-sensíveis à penicilina são mais ou menos virulentas, quando comparadas com as cepas sensíveis, é controverso<sup>(86)</sup>. Além disso, não está estabelecido que a resistência à penicilina implique pior desfecho quando pneumococos são tratados com penicilina em doses elevadas<sup>(7,87,88)</sup>. Quando o pneumococo tem alto nível de resistência, quase sempre a MIC<sub>90</sub> situa-se em níveis  $\leq 4\mu\text{g/ml}$ . Quando a amoxicilina é administrada na dose usual de 500mg por via oral, níveis de 5,5 a 11 $\mu\text{g/ml}$  são alcançados. Portanto, a definição laboratorial atual de resistência à penicilina, estabelecida para pneumococos isolados no líquor, pode não ser relevante no tratamento de pneumonias.

O tratamento ideal para PAC devido a pneumococo resistente à penicilina não foi estudado em ensaios controlados. Um consenso recente de um grupo de peritos, sob os auspícios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), sugeriu que cepas de pneumococos com resistência intermediária à penicilina poderiam responder a tratamento com betalactâmicos<sup>(89)</sup>. Este grupo sugeriu que os pontos de corte para definição dos níveis de resistência deveriam ser modificados para a pneumonia. Eles recomendaram definir alta resistência como uma MIC<sub>90</sub> de 4 $\mu\text{g/ml}$  ou mais. O grupo observou que falências podem ocorrer, entre as cepas exibindo alta resistência aos macrolídeos, mas o impacto de níveis de resistência menores são desconhecidos. Portanto, considera-se que, para cepas com resistência intermediária, amoxicilina (500mg 3x/dia) ou cefuroxima (500mg 2x/dia) permanecem efetivas<sup>(90)</sup>. A administração de fluoroquinolonas respiratórias e cefalosporinas parenterais de 3ª geração (cefotaxima 1g a cada 8 horas ou ceftriaxona 1g cada 24 horas) são escolhas alternativas, mas há poucas evidências que demonstrem a superioridade desses esquemas em relação ao emprego da penicilina IV em doses elevadas para infecções não-meníngeas com MICs menores que 4 $\mu\text{g/ml}$ <sup>(90)</sup>.

Em relação aos macrolídeos, a resistência do pneumococo situa-se em torno de 10-15%, porém aumenta em pneumococos resistentes à penicilina (resistência intermediária em torno de 20% e alta resistência 25 a 60%)<sup>(69)</sup>. Apesar disso, poucos casos foram documentados na literatura nos quais a resistência ao macrolídeo *in vitro*, de pneumococos isolados, resultou em falência terapêutica ou bacteremia<sup>(91,92)</sup>. Alguns autores e consensos recomendam restringir seu uso para pacientes com pneumonias de comunidade, em indivíduos não-idosos e sem comorbidades, em que o risco de pneumococo resistente é muito baixo<sup>(63,72,93)</sup>.

As fluoroquinolonas "respiratórias" (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina) são 100% efetivas, incluindo

os pneumococos resistentes, mas seu emprego generalizado resultou no aumento de resistência em outros países<sup>(78)</sup> que, embora ainda de baixa magnitude, não justifica seu uso para infecções respiratórias banais, como traqueobronquite.

### ***Haemophilus influenzae***

Atualmente, em torno de 10% das cepas de *H. influenzae* no Brasil são resistentes à amoxicilina, devido à produção de betalactamase. Mais de 95% das cepas são sensíveis à ceftriaxona, cefuroxima e cefotaxima<sup>(74)</sup>.

A resistência à claritromicina e tetraciclina é da ordem de 10%. A sensibilidade à azitromicina é da ordem de 99% e, às quinolonas respiratórias, de 100%<sup>(73)</sup>.

### **Agentes atípicos (*Legionella*, *Chlamydia* e *Mycoplasma*)**

Os patógenos ditos atípicos são os agentes etiológicos em aproximadamente 1/3 das PAC, porém existem variações regionais e anuais.

Os novos macrolídeos são altamente ativos contra os agentes atípicos, enquanto os betalactâmicos são ineficazes<sup>(94)</sup>.

Em alguns estudos, muitos casos confirmados de pneumonia por *Chlamydia* e *Mycoplasma pneumoniae* foram tratados com betalactâmicos isoladamente e se curaram<sup>(45,95)</sup>. Neste último estudo, 29 pacientes com pneumonia por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ou *Legionella* foram identificados; apenas 4 receberam macrolídeo ou tetraciclina por 7 dias ou mais. Nenhum dos 29 pacientes morreu, incluindo aqueles que não receberam tratamento com macrolídeo ou tetraciclina. Os autores sugeriram que, devido ao prognóstico favorável, o uso rotineiro de macrolídeos para coberturas dos agentes atípicos não seria justificável.

Entretanto, uma análise comparativa entre os estudos que utilizaram cobertura para os agentes atípicos, com quinolonas ou macrolídeos, em relação ao uso de amoxicilina, demonstram uma clara vantagem para os primeiros: em 6 séries recentes<sup>(96-101)</sup> envolvendo 918 pacientes tratados com amoxicilina, a taxa de sucesso foi de 80% (intervalo de confiança de 95% = 77,4 a 82,6%).

Em 16 séries<sup>(45,73,97-110)</sup> envolvendo o uso de quinolonas respiratórias em 2.940 pacientes, a taxa de sucesso em PACs foi de 88% (intervalo de confiança de 95% = 86,8 a 89,2%), e em 10 séries de pacientes<sup>(37,96,97,99,104-106,108,110-112)</sup> com PAC tratados com claritromicina ou azitromicina, a taxa de sucesso em 2.018 pacientes foi de 87,5% (intervalo de confiança de 95% = 86 a 89%). As diferenças destas séries, comparadas com amoxicilina, são significantes e demonstram que, de cada 12 pacientes tratados com amoxicilina, haverá uma falha terapêutica que poderia ser evitada se os atípicos fossem cobertos.

Diversos membros do grupo do atual consenso da SBPT sugeriram que a amoxicilina poderia ser utilizada ambulatorialmente, por seu menor custo, reservando-se os outros agentes para os casos de falha terapêutica. Em pacientes internados, a cobertura dos atípicos era considerada opcional, em consensos anteriores<sup>(16)</sup>, mas um estudo recente<sup>(113)</sup> demonstrou que o tratamento envolvendo a associação de um macrolídeo com cefalosporinas de segunda ou de terceira geração, ou uma quinolona ministrada isoladamente, resultou em redução da mortalidade em 1/3, quando comparado com o uso de cefalosporina de terceira geração isoladamente, em quase 13.000 pacientes idosos. Os grupos tinham gravidade semelhante. Uma morte seria evitada com a cobertura para atípicos em cada 25 pacientes tratados.

Outro estudo prospectivo recente notou um menor tempo de permanência entre os pacientes que receberam um macrolídeo nas primeiras 24 horas de admissão (usualmente combinada com um betalactâmico) comparado com aqueles que não receberam macrolídeos (todos receberam antibióticos betalactâmicos)<sup>(114)</sup>.

Estes dados sugerem que a cobertura para atípicos deve ser feita de rotina e que betalactâmicos isolados não são ideais para pacientes com PAC internados.

As quinolonas têm atividade excelente contra os agentes atípicos, quando isolados em PAC<sup>(45,73)</sup>. Alguns consensos, como o da ATS de 1993<sup>(16)</sup>, sugeriram que os pacientes com PAC não-internados poderiam ser divididos em não-idosos e sem comorbidades, e um segundo grupo, em que estariam os idosos e aqueles pacientes com doenças associadas. Nestes, o risco de bactérias resistentes poderia ser maior. Recentemente, no consenso da IDSA – Sociedade Americana de Doenças Infecciosas<sup>(63)</sup> – alguns participantes sugeriram que pacientes não-internados, com idade abaixo de 50 anos e sem comorbidades, poderiam ser tratados com um macrolídeo, reservando-se o uso de uma quinolona respiratória para os indivíduos com mais de 50 anos ou com doenças associadas. Já o consenso canadense<sup>(57)</sup> aponta para o estudo PORT<sup>(115)</sup>, em que se demonstrou que pacientes com idade acima de 60 anos ou com uma comorbidade foram tratados com sucesso, quando foi utilizada a monoterapia com macrolídeo. Com base nestes dados, o consenso canadense recomenda o uso de macrolídeos, de forma genérica, para quaisquer pacientes não-internados, exceto para aqueles com DPOC, que receberam curso de antibiótico e/ou de corticosteróides nos últimos 3 meses, ou em pneumonias aspirativas.

### 3. ESQUEMAS DE TRATAMENTO

A escolha da antibioticoterapia deve ser, sempre que possível, dirigida especificamente ao agente etiológico<sup>(115)</sup>. Em alguns casos, este pode ser presumido, por bases clínicas e radiológicas, e definido por comprovação micro-

biológica. Se este objetivo for alcançado, o tratamento será dirigido, caso contrário, pode ser inferido, com base em estudos prévios de determinação etiológica sistemática, sendo então realizado empiricamente.

Mais estudos para a determinação etiológica, especialmente em doentes internados em enfermarias e UTI, são recomendados em nosso meio.

A seleção empírica dos agentes antimicrobianos é baseada em múltiplas variáveis, incluindo a gravidade da doença, idade do paciente, capacidade para tolerar efeitos colaterais, achados clínicos e epidemiológicos, comorbidades e custo, bem como a prevalência da resistência entre os patógenos respiratórios no meio em que se trabalha. Os principais determinantes da escolha do tratamento da PAC são a gravidade da apresentação clínica e as condições do hospedeiro. Estes fatores guardam relação com o agente causal, o local de tratamento e o prognóstico.

| QUADRO 6<br>Tratamento específico para agentes etiológicos da pneumonia adquirida na comunidade  |  |
|--|--|
| Patógeno   | Antibimicrobiano   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>S. pneumoniae</i><br/>Sensível</li> <li>Resistência intermediária</li> <li>Altamente resistente</li> </ul> | Amoxicilina, cefalosporinas ou macrolídeo<br><br>Amoxicilina 500mg 3x/dia ou cefuroxima 500mg 2x/dia<br><br>Cefotaxima 1g IV cada 8h, ceftriaxona 1g IV cada 24h, penicilina G 2 milhões a cada 4 horas ou fluoroquinolona respiratória* |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>H. influenzae</i></li> </ul>   | Cefalosporinas 3ª G ou 4ª G, ou betalactâmico/inibidor de betalactamase  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>M. pneumoniae</i></li> <li><i>C. pneumoniae</i></li> <li><i>Legionella</i></li> </ul>                      | Macrolídeo ou doxiciclina<br>Macrolídeo ou doxiciclina<br>Macrolídeo ± rifampicina ou fluoroquinolona  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>S. aureus</i><br/>Sensíveis à oxacilina</li> <li>Resistentes à oxacilina</li> </ul>                        | Oxacilina<br>Vancomicina   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacilos entéricos gram-negativos</li> </ul>   | Cefalosporina de 3ª ou 4ª G ± aminoglicosídeo ou fluorquinolona*   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>  | Ciprofloxacina ou aminoglicosídeo + betalactâmico antipseudomonas**  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anaeróbios</li> </ul>   | Betalactâmico/inibidor de betalactamase ou clindamicina  |

\* Levofloxacina, gatifloxacina ou moxifloxacina

\*\* Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem ou meropenem

Devem ser tratados ambulatorialmente os pacientes que não apresentam marcadores de gravidade, conforme definido anteriormente. A maioria dos pacientes atendidos com pneumonia não apresentam tais manifestações e são, portanto, candidatos a tratamento ambulatorial.

Na prática assistencial, a definição do agente causal das PAC é difícil e, mesmo quando empregadas todas as técnicas disponíveis, só é conseguida satisfatoriamente em 30 a 40% dos casos<sup>(16,71,117)</sup>. Deste modo, na maioria das vezes, o tratamento é feito com base nos estudos de definição etiológica, realizados com recursos diagnósticos específicos plenos, que nos fornecem a orientação para o tratamento empírico.

A quase totalidade destes estudos foi realizada com pacientes em regime de internação hospitalar e, em muitos, não foram exauridos todos os recursos para o diagnóstico etiológico.

Se a etiologia foi determinada, a escolha do agente antimicrobiano deve seguir o sugerido no Quadro 6.

#### 4. ESQUEMAS EMPÍRICOS SUGERIDOS

Em pacientes com PAC não-internados, monoterapia com macrolídeo ou uma quinolona respiratória é genericamente indicada, devendo-se reservar esta última para pacientes com fatores de risco ou comorbidades, assim como para os idosos. Amoxicilina pode também ser prescrita, porém falhas eventuais serão mais frequentes (uma em 12 casos). Pacientes com DPOC e história de uso de antibióticos e/ou corticosteróides nos últimos 3 meses têm um risco maior para infecção com *H. influenzae* e bacilos gram-negativos, além dos agentes usuais *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *L. pneumophilla*, recomendando-se o uso de uma fluoroquinolona respiratória<sup>(118)</sup>.

Na suspeita de pneumonia aspirativa, cobertura para anaeróbios faz-se necessária e a utilização de amoxicilina-clavulanato, com ou sem um macrolídeo, deve ser considerada. Uma alternativa seria a utilização de uma quinolona associada à clindamicina ou metronidazol. Para pacientes com pneumonias adquiridas e tratadas em clínicas de repouso ou asilos, uma quinolona respiratória (isoladamente) ou amoxicilina-clavulanato + macrolídeo ou, ainda, uma cefalosporina de 2ª geração + macrolídeo, são alternativas<sup>(57)</sup>.

Em pacientes internados, uma quinolona respiratória isoladamente, ou a associação sistemática de um macrolídeo a uma cefalosporina injetável de 2ª, 3ª ou de 4ª geração (cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima ou cefepima) são recomendados, para pacientes tratados em enfermarias. A cobertura, neste caso, deve considerar a possibilidade de pneumonia pneumocócica bacterêmica, bem como infecção por *H. influenzae* ou por bacilos entéricos gram-negativos, além de pneumonias por legionela ou clamídia. Em alguns estudos, a taxa de su-

cesso com uma quinolona usada isoladamente é semelhante e, por vezes, superior, aos esquemas comparativos<sup>(45)</sup>, inclusive com menor taxa de mortalidade<sup>(2,107)</sup>. O menor custo do esquema deve ser considerado. Além disso, a terapêutica seqüencial (IV-oral) pode ser feita com o mesmo fármaco quando a escolha é uma quinolona.

Em pacientes internados, o tratamento irá mudar, se a *P. aeruginosa* é uma possibilidade etiológica a ser considerada, como em pacientes com doença pulmonar estrutural grave ou em pacientes que recentemente receberam curso de antibiótico ou nos que fazem uso de corticosteróides sistêmicos. Nestas circunstâncias, uma fluoroquinolona com atividade antipseudomonas, como a ciprofloxacina, associada a um betalactâmico antipseudomonas, ou a um aminoglicosídeo, deve ser considerada. Outro esquema possível nesta situação envolve o uso de um betalactâmico antipseudomonas (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, ou carbapenem) + aminoglicosídeo e um macrolídeo<sup>(57)</sup>. Os antibióticos mais usados em PAC são mostrados na Quadro 7.

| QUADRO 7<br>Antibióticos mais usados em PAC e dosagens habituais |                                   |
|--|-----------------------------------|
| Antibiótico  | Dosagem                           |
| <b>Betalactâmicos</b>  |                                   |
| <b>Amoxicilina ± ácido clavulânico</b>                           | 500 VO 3x/dia ou 875mg 2x/dia     |
| Cefuroxima   | 500mg 2x/dia                      |
| Cefotaxima   | 1-2g IV ou IM 3x/dia              |
| Ceftriaxona  | 1-2g IV ou IM 1x/dia              |
| <b>Macrolídeos</b>   |                                   |
| Azitromicina   | 500mg 1º dia, após 250mg dias 2-5 |
| Claritromicina   | 500mg 2x/dia                      |
| <b>Fluoroquinolonas</b>  |                                   |
| Levofloxacina  | 500mg oral ou IV 1x/dia           |
| Gatifloxacina  | 400mg oral ou IV 1x/dia           |
| Moxifloxacina  | 400mg oral 1 x/dia                |

O tratamento empírico é mostrado no Quadro 8.

#### 5. DURAÇÃO

A duração do tratamento das pneumonias nunca foi avaliada por ensaios controlados. Em geral, uma a duas semanas é suficiente. Para pneumonia por *S. pneumoniae*, recomenda-se que os doentes sejam tratados até que permaneçam afebris por, pelo menos, 72 horas. Pneumonias causadas por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella*, em indivíduos imunocompetentes, devem ser tratadas por 2 semanas. Pneumonias causadas por bactérias que causam necrose do parênquima pulmonar (*S. aureus*, *Klebsiella*, anaeróbios) podem necessitar de tratamento por 3 semanas ou mais, dependendo da evolução individual.

| <b>QUADRO 8</b><br><b>Seleção de antibióticos para tratamento empírico de PAC</b>   |
|---|
| <p><b>Não-internados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Opções:</b> macrolídeo, fluoroquinolona antipneumocócica, betalactâmico.</li> <li>• Fluoroquinolonas devem ser reservadas para pacientes com comorbidades e idosos. Ciprofloxacina não deve ser usada.</li> <li>• Amoxicilina (e outros betalactâmicos) é menos efetiva do que macrolídeos e fluoroquinolonas (uma falha a mais em cada 12 doentes tratados), mas é opção de menor custo.</li> <li>• Penicilina procaína tem espectro estreito, é injetável e mais cara do que amoxicilina (considerar o custo das seringas e da aplicação), e não é recomendada.</li> <li>• Cefalexina e cefaclor não devem ser usadas. Se a escolha recair em cefalosporinas orais, preferir cefuroxima, cefpodoxima ou cefprozil.</li> <li>• Pneumonia aspirativa: amoxicilina-clavulanato.</li> </ul> <p><b>Internados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermaria: fluoroquinolona antipneumocócica (isoladamente) ou betalactâmico (em geral ceftriaxona ou cefotaxima) associado a macrolídeo.</li> <li>• Risco de pseudomonas (doença pulmonar estrutural com curso recente de antibiótico e/ou uso crônico de corticosteróide sistêmico), sobretudo em UTI: agente antipseudomonas (piperacilina ± tazobactam, carbapenem ou cefepima) + ciprofloxacina em dose alta.</li> <li>• Pneumonia aspirativa: 1) fluoroquinolona e clindamicina ou metronidazol; ou 2) betalactâmico com inibidor de betalactamase.</li> </ul> |

## 6. MUDANÇA PARA TRATAMENTO ORAL E RESPOSTA AO TRATAMENTO

A velocidade de resposta irá depender do agente etiológico e do hospedeiro. Resposta subjetiva é usualmente evidente em 48 a 72 horas do início do tratamento. Em um estudo<sup>(119)</sup>, o tempo em dias para estabilização de diversos achados foi caracterizado: PA sistólica  $\geq 90$ mmHg (2 a 3 dias); FC  $\leq 100$ bpm (2 a 3 dias); FR  $< 24$ cpm (2 a 4 dias); T  $< 37,2^{\circ}\text{C}$  (2 a 6 dias); SpO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$  (2 a 6 dias); capacidade para alimentar-se (2 a 8 dias); e normalização do estado mental (2 a 4 dias).

Visando redução de custo, os pacientes devem ser internados pelo mínimo de tempo necessário. Aqueles que respondam satisfatoriamente à terapêutica parenteral inicial podem ser convertidos para tratamento oral dentro de 2 a 3 dias<sup>(120-127)</sup>. Tratamento intravenoso com menos de 3 dias de duração resultou em taxa de sucesso de 93% em 750 adultos com PAC<sup>(127)</sup>. A conversão para o tratamento oral pode ser feita quando o paciente é capaz de comer e beber, tem trato gastrointestinal funcional, he-

mocultura negativa, temperatura  $\leq 38^{\circ}\text{C}$ , FR  $\leq 24$ rpm e FC  $\leq 100$ bpm nas últimas 12 a 24 horas. A observação dos pacientes por 24 horas adicionais no hospital não é necessária em muitos casos<sup>(123)</sup>. Alta pode ser dada após reversão dos problemas metabólicos, estabilização das condições comórbidas, ausência de complicações relacionadas à pneumonia e tolerância à primeira dose do antibiótico por via oral<sup>(128)</sup>.

A maioria dos médicos utiliza tratamento parenteral em doentes internados com PAC, com base na teoria de que o alcance de um nível sérico elevado é necessário para a cura. Este conceito, embora importante em infecções intravasculares, tais como endocardite, não é claramente importante no tratamento de pneumonias. O pulmão é um órgão altamente vascularizado, e a penetração de antibióticos é geralmente excelente. Os antibióticos atuais freqüentemente têm maior biodisponibilidade oral do que muitos dos compostos antigos. Muitos, como azitromicina e as fluoroquinolonas, acumulam-se nos pulmões em níveis muito superiores aos do soro<sup>(129)</sup>. Alguns estudos compararam tratamento oral com intravenoso, em pacientes internados<sup>(111,130,131)</sup>. Em nosso meio, um estudo de 20 pacientes demonstrou a eficácia do tratamento oral em pacientes internados<sup>(132)</sup>.

Estudos controlados, com critérios de internação definidos de acordo com este consenso, são necessários para determinar este ponto, de vital importância para promover redução de custos em países como o Brasil. Todavia, podem ser considerados candidatos ao tratamento oral os pacientes hospitalizados com PAC que preencherem os seguintes critérios: 1) Pacientes hemodinamicamente estáveis, fora de UTI; 2) Trato gastrointestinal funcional e ausência de intolerância ao antibiótico a ser prescrito; e 3) Monitorização de perto do estado clínico e tolerabilidade ao tratamento nas primeiras 48 horas<sup>(57)</sup>.

A resposta ao tratamento pode ser retardada em pacientes idosos, debilitados ou com legionelose. Pacientes nos quais a defervescência ou a melhora clínica não ocorre após 5 dias devem ser reavaliados, considerando-se várias possibilidades.

A febre em pacientes previamente hígidos cede, em geral, em menos de 3 dias; em idosos ou com bacteremia, ou quando a etiologia é por legionela, pode demorar 5 a 7 dias.

Os achados radiológicos persistem além do tempo de resolução dos sintomas. O aumento do infiltrado radiológico nas primeiras 48-72 horas pode ocorrer, sem significar falha terapêutica, desde que na presença de melhora clínica. O tempo para resolução dos infiltrados varia com o agente etiológico, com as condições do hospedeiro e com a extensão inicial da pneumonia; e varia de 2-3 semanas, em indivíduos previamente hígidos<sup>(133)</sup>; a 6-12 semanas, em portadores de pneumonias envolvendo

múltiplos lobos, na presença de bacteremia, em alcoolistas, naqueles com idade avançada, nos portadores de doença concomitante, especialmente DPOC, e nos neutropênicos.

Em pacientes com pneumonia pneumocócica, pode haver curso fulminante, que não é mudado com uso de antibióticos apropriados<sup>(133)</sup>.

Em casos de etiologia não-comprovada, a persistência de febre e a progressão dos sintomas após 3-5 dias de tratamento apontam para falha terapêutica. Neste caso, deve-se considerar, em primeiro lugar, se o diagnóstico de pneumonia está correto ou se há enfermidade de outra natureza. Doenças que mimetizam PAC com frequência são: tuberculose, pneumonia em organização criptogênica (BOOP), pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, lesões pulmonares por drogas, vasculites e embolia pulmonar.

O diagnóstico diferencial pode ser difícil, porém as condições não-infecciosas podem ter curso mais arrastado, apresentação clínica mais discreta e tosse não-produtiva, ou escarro não-purulento<sup>(135)</sup>. Pneumonia tuberculosa por fístula gânglio-brônquica pode, entretanto, ter quadro agudo, em muito semelhante ao encontrado em PAC.

Se o diagnóstico é realmente de pneumonia, considerar:

a) Foco de infecção seqüestrado. Complicações como empiema ou pneumonia secundária a obstrução brônquica (terá distribuição segmentar ou lobar) ou formação de abscesso, mesmo sem formação de cavidade visível.

b) Superinfecção pulmonar, sepse por dispositivos intravasculares ou de outros sítios. Superinfecção não é rara em doentes com PAC tratados agressivamente em hospital. O curso é frequentemente bifásico.

c) Tratamento inadequado ou insuficiente; febre pelo uso de fármacos; bactérias resistentes ao esquema utilizado; agente não tratado, como em pneumonias virais.

A conduta, em doentes não-responsivos, deve levar em consideração alguns aspectos: a cultura de secreções respiratórias após o uso de antibióticos poderá resultar em crescimento de bacilos gram-negativos ou *S. aureus* com frequência, sem implicação etiológica e não se deve tratar cada agente isolado indiscriminadamente<sup>(136)</sup>.

Pesquisa de BAAR e fungos no escarro deve ser solicitada. Broncofibroscopia com colheita de material para análise microbiológica, contagem diferencial de células e biópsia transbrônquica, frequentemente fornece informações úteis.

Material colhido da broncofibroscopia não é superior ao escarro expectorado, para detecção de patógenos respiratórios comuns, mas a técnica tem o mérito estabelecido de identificar *P. carinii*, podendo ainda ser usada para o diagnóstico de tuberculose em pacientes sem expectoração.

Além disso, a broncoscopia permite a visualização das vias aéreas e oferece uma oportunidade para a realização de lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica, especialmente na ausência de secreção purulenta. A contagem diferencial de células pode ser muito útil em casos presumíveis de pneumonia eosinofílica aguda (em geral, não há eosinofilia periférica), pneumonia de hipersensibilidade e outras. A biópsia transbrônquica permite o diagnóstico de diversas entidades.

Outro exame a ser considerado é a tomografia computadorizada de tórax, que pode melhor definir a presença de derrames pleurais septados ou inaparentes, doença pulmonar cavitária, adenopatias e achados que sugerem outras possibilidades diagnósticas. Na suspeita de embolia pulmonar, mapeamento de perfusão ou tomografia helicoidal devem ser solicitados.

## PROFILAXIA

### VACINAÇÕES

As vacinações contra influenza e pneumococos podem diminuir a gravidade da doença e morte por gripe e pneumonia, que ocorrem frequentemente em pacientes com doenças crônicas.

### INFLUENZA

A prevenção da influenza ou a redução de sua gravidade é direcionada para a administração da vacina inativada, que é ministrada 2 a 6 semanas antes do início da estação sazonal da influenza. A vacina é administrada através da via intramuscular, devendo ser aplicada anualmente. No Brasil, a influenza tem maior prevalência no período de abril a agosto, quando ocorre uma maior circulação do vírus. A proteção conferida pela vacina está relacionada apenas às cepas dos vírus que a compõem. As características das cepas atualmente em atividade formam a base para a escolha daquelas cepas a serem incluídas em cada vacina anual para a influenza. São essas mutações dos vírus da gripe que induzem mudanças na composição da vacina a cada ano, baseadas em recolhimento do vírus com abrangência mundial no ano precedente. No Brasil, esse processo de coleta e envio é realizado por três laboratórios de referência: Adolfo Lutz (SP), Fiocruz (RJ) e Evandro Chagas (PA). Um estudo multicêntrico vem sendo desenvolvido em cinco capitais do País, com o intuito de implementar a coleta de material para melhor identificação do vírus (projeto VIGIGRIPE). A vacina por vírus inativado (morto) contém três cepas (duas do vírus influenza A e uma do influenza B), representando aquelas mais prováveis de circular no Hemisfério Sul durante o próximo inverno.

A vacina confere imunidade em 70-80% dos vacinados. Além do grau de similaridade entre as cepas dos vírus contidos na vacina e as cepas circulando na comuni-

dade, o sucesso da vacina depende também da idade e do sistema imunológico do paciente. Atualmente, há fortes evidências de que a vacinação antiinfluenza protege pacientes de alto risco da hospitalização e morte por influenza. Possivelmente, a maior evidência da eficácia da vacina antiinfluenza venha da Holanda, onde, em 1991-1992, foi conseguida permissão ética para realizar trabalho controlado, randomizado, duplo-cego, com evidência sorológica da vacina em pacientes idosos<sup>(137)</sup>. Os resultados mostraram que a vacina reduz em 50% a incidência de influenza, parecendo ser esta proteção maior em pacientes com história de imunização anual repetida e entre aqueles com condições de base de alto risco. Assim, é razoável concluir que a vacina da influenza, dada a pacientes de alto risco, substancialmente reduz a possibilidade de morte e hospitalização durante períodos de epidemia. Ela deve ser usada nos indivíduos idosos (com idade igual ou superior a 60 anos), principalmente naqueles portadores de doenças crônico-degenerativas e/ou residentes em instituições. Também é indicada para todos os pacientes com doenças crônicas, imunodeprimidos e institucionalizados (como presos, estudantes morando juntos, etc.). Os profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, etc.) e os familiares que estão em contato com pacientes de alto risco também devem ser vacinados<sup>(138)</sup>. Quando a vacina é aplicada em empresas, diminui o absentismo. Ela pode ser aplicada em mulheres amamentando. Quando as cepas vacinais epidêmicas são adequadamente pareadas, as elevadas percentagens de vacinação em casas de saúde e outros ambientes de atendimento crônico induzem a imunidade global e podem reduzir o risco de surtos. As principais indicações para a vacinação antiinfluenza estão no Quadro 9.

| <b>QUADRO 9</b><br><b>Indicações para o uso da vacina antiinfluenza</b>  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idade igual ou superior a 60 anos</li> <li>2. Doenças crônicas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença pulmonar</li> <li>• Doença cardíaca</li> <li>• <i>Diabetes mellitus</i></li> <li>• Disfunção renal</li> <li>• Doença hepática</li> <li>• Doenças neurológicas</li> <li>• <i>Shunt</i> do fluido cérebro-espinhal</li> </ul> </li> <li>3. Imunossupressão                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção por HIV</li> <li>• Terapia imunossupressora (inclusive corticóides)</li> <li>• Pós-transplante de órgãos (inclusive de medula óssea)</li> <li>• Neoplasma maligno (inclusive hematogênico)</li> <li>• Alcoolismo</li> <li>• Disfunção esplênica ou asplenia (inclusive anemia falciforme)</li> </ul> </li> </ol> |

As reações adversas à vacina, que compreendem: dor local, febre e cefaléia, são de leve intensidade. A vacinação é segura, com raros relatos ocasionais de anafilaxia. Não provoca quadro clínico de gripe pós-vacina. As contra-indicações à utilização da vacina são doença febril aguda grave, alergia às proteínas do ovo e alergia a outros componentes da vacina (timerosal e neomicina). A administração simultânea das vacinas antiinfluenza e antipneumocócica não aumenta a incidência de reações indesejáveis.

### PNEUMOCOCO

A vacina antipneumocócica utilizada atualmente tem mostrado sucesso, sendo eficaz em prevenir infecções pneumocócicas invasivas em pacientes imunocompetentes. Contém antígenos capsulares purificados (polissacarídeos) de 23 dos mais de 80 tipos diferentes de *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9U, 10, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). O antígeno polissacarídeo induz a formação de anticorpo tipo-específico, que aumenta a opsonização, fagocitose e a destruição do pneumococo pelas células fagocíticas<sup>(139)</sup>. Os tipos componentes da vacina cobrem cerca de 85% dos sorotipos causadores de pneumonia e de doença pneumocócica invasiva na comunidade<sup>(140)</sup>. Estes 23 sorotipos estão freqüentemente associados a bacteremia, sendo responsáveis por aproximadamente 80% das infecções que ocorrem no paciente idoso.

A vacina é altamente purificada, contendo 25 microgramas de cada um dos 23 sorotipos de pneumococos, englobados no volume de 0,5ml para injeção intramuscular ou subcutânea. Pode ser administrada simultaneamente com a vacina antiinfluenza, em sítios diferentes. Reações leves à vacinação são comuns: eritema leve e endureção no sítio da injeção, e febre baixa. Deve-se retardar a imunização, se possível, em casos de febre, doença aguda e recaída de doença crônica, até sua recuperação. Há raros relatos ocasionais de anafilaxia. Contra-indicações ao uso da vacina incluem hipersensibilidade pregressa ou história de alergia aos componentes da mesma; doença respiratória ou infecção aguda; gravidez; e em crianças menores de 2 anos de idade (a resposta sorológica adequada só ocorre naquelas com idade superior a 2 anos). A vacina deve ser aplicada, pelo menos 2 semanas antes de esplenectomia. O intervalo entre o uso da vacina e de terapia imunossupressora deve ser o mais longo possível<sup>(141)</sup>.

A eficácia da vacina pneumocócica é de cerca de 90% em prevenir bacteremia pneumocócica e pneumonia pneumocócica em adultos jovens sem outra doença. Fatores influenciando a eficácia da mesma incluem idade do indivíduo, o estado de sua resposta imune, a presença ou ausência de doença médica básica e o nível de anticorpos

pneumocócicos obtidos. A vacina pneumocócica parece ser mais eficaz em pessoas saudáveis, ainda havendo controvérsia acerca da eficácia da vacina nos idosos e naqueles com comorbidades<sup>(142)</sup>.

A doença pneumocócica invasiva está associada a elevada mortalidade no paciente idoso. Embora a vacina pneumocócica provavelmente confira proteção limitada contra pneumonia pneumocócica no idoso, ela fornece aproximadamente 50-80% de proteção contra doença pneumocócica invasiva<sup>(143)</sup>. Ela é recomendada particularmente nos idosos: institucionalizados, nos quais é maior a incidência dessa infecção; portadores de doenças crônicas, como *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, cirrose hepática; e naqueles com infecções recorrentes. A vacina também é indicada nos pacientes esplenectomizados, assim como naqueles considerados em risco, particularmente adultos jovens que recentemente começaram a beber grandes quantidades de álcool ou tiveram o diagnóstico de *diabetes mellitus*<sup>(144)</sup>. Também é recomendada para pacientes imunocomprometidos<sup>(145)</sup>, incluindo aqueles com insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica e transplantados renais<sup>(146)</sup>. As principais indicações da vacinação antipneumocócica estão no Quadro 10<sup>(147)</sup>.

| <b>QUADRO 10</b><br><b>Indicações para o uso da vacina antipneumocócica</b><br><b>(Graus de risco em ordem decrescente)</b>  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1 – doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, deficiência de imunoglobulina, lúpus eritematoso sistêmico, deficiência imunológica induzida por drogas, transplante renal, doença maligna hematológica, carcinoma, infecção por HIV e AIDS.</li> <li>• Grupo 2 – esplenectomia ou disfunção esplênica, anemia falciforme, síndrome nefrótica</li> <li>• Grupo 3 – <i>diabetes mellitus</i>, doença pulmonar crônica, doença cardíaca crônica, insuficiência renal crônica requerendo diálise, cirrose hepática, alcoolismo</li> <li>• Grupo 4 – idosos (60 anos ou mais)</li> </ul> |

A vacina antipneumocócica é aplicada somente uma vez, com algumas exceções. Revacinação com intervalo menor que 5 anos pode causar reações graves. Por este motivo, como regra geral, a revacinação não é recomendada, a não ser nos indivíduos de alto risco após 6 anos de intervalo<sup>(139)</sup>. Candidatos a revacinação pneumocócica incluem os que apresentam alto risco de infecção pneumocócica fatal: pacientes com disfunção esplênica que receberam previamente a vacina com 14 sorotipos, aqueles com declínio acelerado nos títulos de anticorpos, com insuficiência renal, nefrose ou recipientes de transplantes. Os indivíduos com 65 anos ou mais devem ser reva-

cinados se foram vacinados previamente há mais de 5 anos e tinham menos que 65 anos quando receberam a primeira dose. Estudos clínicos e sorológicos sugerem que a proteção induzida pela vacina declina após 3 a 5 anos levantando a questão da revacinação de rotina.

Concluindo, as evidências mais recentes são relativamente claras quanto à prevenção da doença invasiva em indivíduos saudáveis, assim como naqueles com mais de 65 anos e naqueles de todas as idades com condições, tais como, *diabetes mellitus*, doença cardíaca e pulmonar crônica, mas provavelmente não naqueles que estão imunocomprometidos. Quanto à prevenção da pneumonia isolada, evidência de eficácia da vacina é limitada a adultos saudáveis de baixo risco<sup>(148)</sup>. Vacinas novas e melhores, controle ambiental e educação dos médicos e do público possibilitarão que novas armas sejam aplicadas, como a imunização feita nos pacientes hospitalizados.

#### ASSOCIAÇÃO DAS DUAS VACINAS

Nichol<sup>(149)</sup> mostrou benefício aditivo da vacinação contra influenza e pneumococos, durante surtos de influenza em pacientes idosos com doença pulmonar crônica. As vacinações antiinfluenza e antipneumococos isoladas foram associadas com redução de 52% e 27% nas hospitalizações por pneumonia e de 70% e 34% nas mortes, respectivamente. As duas vacinas conjuntamente demonstraram benefícios aditivos, levando à redução de 63% nas hospitalizações por pneumonia e de 81% nas mortes. Honkanen<sup>(150)</sup>, estudando em idosos a eficácia da administração simultânea das vacinas antiinfluenza e antipneumococos *versus* a vacina antiinfluenza isolada, na prevenção da pneumonia pneumocócica e bacteremia pneumocócica, observaram eficácia aditiva da vacina pneumocócica somente nos casos de bacteremia pneumocócica (+60%).

#### REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. *J Pneumol* 1998;24:66-72.
2. Niederman M, Church D, Haverstock D, et al. Does appropriate antibiotic treatment influence outcome in community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB)? [abstract 23]. In: Program and abstracts of the 3d International Moxifloxacin Symposium (Monte Carlo). *Resp Med* 2000;94(Suppl A):A14.
3. Woodhead M, Grassi GG, Hutchon GJ, et al. Use of investigations in lower respiratory tract inferior in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1596-1600.
4. Morrone N, Freire JAS, Pereira CAC, et al. Erros diagnósticos em pneumonia adquirida na comunidade: frequência, causas e conseqüências. *J Pneumol* 1987;13:1-6.
5. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann J, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination. Relevant or relic? *Arch Intern Med* 1999;159:1082-1087.
6. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-1445.

7. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-1842.
8. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martinez JA. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-929.
9. Metlay JP, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-1459.
10. Nakatani J, Silva COSS, Rocha RT. Pneumonias nos pacientes idosos. In: Cuckier A, Nakatani J, Morrone N. *Pneumologia. Atualização e reciclagem*. São Paulo: Atheneu, 1997;195-987.
11. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20:563-573.
12. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908-1914.
13. Bartlett JG, Gorbach SL. Triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975;68:560-566.
14. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File Jr TM. Community-acquired pneumonia in adults. Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-838.
15. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-515.
16. 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.
17. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, et al. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from the preventing clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-1035.
18. MacFarlane JT, Miller AC, Smith WH, et al. Comparative radiographic features of community acquired legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
19. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology* 1977;124:607-612.
20. Granados A, Podzanczer D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and *Pneumococcal pneumonia*: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989;2:130-134.
21. Stout JE. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-687.
22. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990;69:307-316.
23. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and others CAP. *Chest* 1998;113:1195-1200.
24. Cassiere HA, Niederman MS. Community-acquired pneumonia. *Dis Month* 1998;44:616-675.
25. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-515.
26. Rocha RT, Vital AC, Silva COS, et al. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol* 2000;26:5-14.
27. Lieberman D. Atypical pathogens in CAP. *Clin Chest Med* 1999;20:489-497.
28. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
29. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34:41-48.
30. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-184.
31. Woodhead MA, MacFarlane. Prospective of the etiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;i:671-674.
32. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-318.
33. Neil AM, Martin IR, Anderson R, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-1016.
34. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998;114:1588-1593.
35. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005-1012.
36. Blanquer J, Blanquer R, Bouas R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicenter prospective study. *Thorax* 1991;46:508-511.
37. Bohte R, Van Furth R, Van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: A prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-547.
38. Burman LA, Trollfors B, Anderson B, et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 1991;163:1087-1093.
39. Karalus NC, Cunsors RT, Leng RA, et al. Community-acquired pneumonia. Aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991;46:413-418.
40. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune by status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1309-1315.
41. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:852-858.
42. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-1718.
43. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-1300.
44. Gomes J, Banos V, Gomes JR, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in CAP. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:556-560.
45. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-1972.
46. Rello J, Quintara E, Ausina E, et al. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-235.
47. Kauppinen MT, Herra E, Kujala P, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;172:1330-1335.
48. Menendez R, Cordoba J, de La Cuada, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-1873.

49. Ruiz-Gonzales A, Falguera M, Nogués A, et al. Is *S. pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:385-390.
50. Lorente MLL, Falguera M, Nogués A, et al. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000;55:133-137.
51. Socan M, Marinic-Fiser N, Kraighler A, et al. Microbial aetiology of CAP in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:777-782.
52. Boersma, WG. Assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999;14:113-114.
53. File TM Jr, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:569-592.
54. Salo P, Leinonen M. Microbiological investigations. *Semin Respir Infect* 1999;14:128-134.
55. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:346-348.
56. Skerrett SJ. Diagnostic testing to establish a microbial cause is helpful in the management of CAP. *Semin Respir Infect* 1997;308-321.
57. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian infectious diseases society and the Canadian thoracic society. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
58. Roson B, Carratala J, Verdaguer R, et al. Prospective study of the usefulness of sputum gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-874.
59. Murray PR, Washington JA II. Microscopic and bacteriologic analysis of sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339-344.
60. Cockerill FK, Washington JA. Microbiologic diagnosis of lower respiratory tract infection. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, WB Saunders, Philadelphia, 2000;607-632.
61. Rein MF, Gwaltney JM, O'Brien WM, et al. Accuracy of Gram in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978;239:2671-2673.
62. San Pedro GS, Campbell GD. Limitations of diagnostics testing in the initial management of patients with CAP. *Semin Respir Infect* 1997;12:300-307.
63. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-382.
64. Kashuba AD, Ballou CH. *Legionella* urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:129-139.
65. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990;89:713-721.
66. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
67. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102-1108.
68. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:757-787.
69. Sader HS, Gales AC, Granacher TD, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-98). *Braz J Infect Dis* 2000;4:245-254.
70. Torres A, Ausina V. Empirical treatment of nonsevere community-acquired pneumonia: still a difficult issue. *Eur Respir J* 1995;8:1996-1998.
71. Bartlett JG. Empirical therapy of community-acquired pneumonia: macrolides are not ideal choices. *Semin Respir Infect* 1997;12:329-333.
72. Lynch JP. Community-acquired pneumonia: treatment guidelines. *J Respir Dis* 2000;21:602-608.
73. Ortvist A, Valtonen M, Cars O, et al. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin with roxithromycin. *Chest* 1996;110:1499-1506.
74. Sader HS, Sampaio JL, Zoccoli C, et al. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Three Brazilian Medical Centers. *Braz J Infect Dis* 1999;3:63-79.
75. Klein NC. Fluoroquinolones in respiratory infections. *Semin Respir Infect* 1991;6:131-135.
76. Medical Letter. Gatifloxacin and moxifloxacin: Two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther* 2000;42:15-17.
77. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.
78. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-239.
79. Johnston BL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia – A critical review. *Semin Resp Infect* 1994;9:199-206.
80. Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997;24:810-815.
81. Ailani RK, Agastya G, Mukunda BN, Shekar R. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:266-270.
82. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CL, et al. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1998 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:906-911.
83. Brandileone MCC, DiFabio JL, Vieira VSD, et al. Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: genetic relatedness. *Microb Drug Resist* 1998;4:209-214.
84. Zettler EW, Chatkin G, Souza FJB, et al. Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina durante a década de 90 em Porto Alegre-RS. *J Pneumol* 2000;26(Supl 3):S28.
85. Murray BE. The growing threat of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6(Suppl 2):S21-S27.
86. Pallares R, Viladrich PF, Linares J, et al. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. *Microb Drug Resist* 1998;4:339-347.
87. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-480.
88. Klugman KP, Feldman C. The clinical relevance of antibiotic resistance in the management of pneumococcal pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998;7:180-184.
89. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistance *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-1408.
90. Low DE. Resistance issues and treatment implications: *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus* and gram negative rods. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:613-630.
91. Moreno S, Garcia-Leoni ME, Cercenado E, et al. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995;20:1195-1200.

92. Jackson MA, Burry VF, Olson LC, et al. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1049-1051.
93. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance: myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 1999;44:1-6.
94. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995;21:S265-S276.
95. Mundy LM, Oldach D, Auwaerter PG, et al. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. *Hopkins CAP Team. Chest* 1998;113:1201-1206.
96. Genne D, Siegrist HH, Humair L, et al. Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:783-788.
97. Lode H, Garau J, Grassi C, et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Respir J* 1995;8:1999-2007.
98. Carbon C, members of the International Study Group. Comparative study of levofloxacin (LVFX) and co-amoxiclav (CO-AC) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults [abstracts LM-70]. In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
99. O'Doherty B, Dutchman DA, Petit R, et al. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):73-81.
100. Aubier M, Verster R, Regamey C, et al. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1312-1320.
101. Tremolieres F, de Kock F, Pluck N, et al. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:447-453.
102. Norrby SR, Petermann W, Wilcox PA, et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998;30:397-404.
103. Adams M, Sullivan J, Henry D, et al. Comparison of grepafloxacin with cefaclor in the treatment of community-acquired pneumonia. In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
104. Moola S, Hagberg L, Churchyard A, et al. Comparison of grepafloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). In: Program and abstracts of the 38<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC: American Society of Microbiology, 1998.
105. Patel T, Desai R, Duff J, et al. Comparison of grepafloxacin (GFX) with clarithromycin (CLA). In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
106. Ramirez JA, Unowsky J, Talbot GH, et al. Sparfloxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1999;21:103-117.
107. Niederman M, Traub S, Ellsman WT, et al. A double-blind, randomized, multicenter, global study in trovafloxacin with ceftriaxone plus erythromycin. In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
108. Sullivan J, Gezon J, Williams-Hopkins D, et al. A double blind, randomized multicenter study in ambulatory community-acquired pneumonia (CAP) comparing trovafloxacin with clarithromycin [abstract LM-73]. In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
109. Saito A, Soejima R. The first comparative study with levofloxacin: a double-blind comparative study of gatifloxacin, a new quinolone, and levofloxacin in pneumonia [abstract L101]. In: Program and abstracts of the 38<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1998.
110. Fogarty C, Grossman C, Williams J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999;16:748-763.
111. Bohte R, Van't Wout JW, Lobatto S, et al. Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;24:182-187.
112. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796-1802.
113. Gleason PP, Meehan T, Fine J, et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-2572.
114. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2576-2580.
115. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278:32-39.
116. Mandell LA. Antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:589-598.
117. Lynch JP 3<sup>rd</sup>, Martinez FJ. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:162-172.
118. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-1461.
119. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1998; 279:1452-1457.
120. Weingarten S, Riedinger M, Robson P, et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1110-1115.
121. Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:219-223.
122. Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, et al. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2):S231-S237.
123. Rhew DK, Hackner D, Henderson L, et al. The clinical benefit of in-hospital observation in "low risk" pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998;113:142-146.
124. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective. *Chest* 1998;113(Suppl 3):211S-218S.
125. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, et al. A prospective randomized study of inpatients intravenous antibiotics for community-acquired pneumonia: the optimal duration of therapy. *Chest* 1996;105: 1109-1115.
126. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, et al. Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:7-14.

127. Siegel ES. How long a stay in the hospital is needed for patients with community-acquired pneumonia? *Am J Med* 2000;109:434-436.
128. Siegel RE. Strategies for early discharge of the hospitalized patient with community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:599-605.
129. Siegel RE. The significance of serum vs. tissue levels of antibiotics in the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia. Are we looking in the wrong place? *Chest* 1999;116:535-538.
130. Zuck P, Rio Y, Ichou F. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl E):71-77.
131. Sanders WE Jr, Morris JF, Alessi P, et al. Oral ofloxacin for the treatment of acute bacterial pneumonia: use of a nontraditional protocol to compare experimental therapy with "usual care" in a multicenter clinical trial. *Am J Med* 1991;91:261-266.
132. Nicodemo AC, Lima Nicodemo E, Ibrahim KY. Oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Braz J Infec Dis* 2000; 4:61-66.
133. Mistl RL Jr, Schwab RJ, Duclin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:630.
134. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60: 759.
135. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-651.
136. Spencer RC, Philip FR. Effect of previous antimicrobial therapy on bacteriological findings in patients with primary pneumonia. *Lancet* 1973;2:349-350.
137. Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
138. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;30:1-28.
139. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453-1460.
140. Hager HL, Woolley TW, Berk SL. Review of recent pneumococcal infections with attention to vaccine and non vaccine serotypes. *Rev Infect Dis* 1991;12:267.
141. Fedson DS. Adult immunization. Summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. *JAMA* 1994;14:1133-1137.
142. Fine MJ, Smith M, Carson C, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-2677.
143. Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S85-S90.
144. Bouter KP, Diepersloot RJ, Van Romunde LK, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in the Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:61-68.
145. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS* 1999;13:1971-1975.
146. Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, et al. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14:61-65.
147. US Dept of Health and Human Services. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-8):1-24.
148. Nguyen-Van-Tam JS, Neal KR. Clinical effectiveness, policies, and practices for influenza and pneumococcal vaccines. *Semin Respir Infect* 1999;14:184-195.
149. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic disease. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S91-S93.
150. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-2500.