

Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas*

ROSALI TEIXEIRA ROCHA¹, ANNA CRISTINA VITAL², CLYSTENES ODYR SANTOS SILVA³,
CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA⁴, JORGE NAKATANI⁵

Objetivo: Avaliar o percentual etiológico das pneumonias atípicas tratadas ambulatorialmente. Identificar os fatores epidemiológicos, clínicos e radiológicos que permitam diferenciar pneumonia atípica de não atípica. **Métodos:** Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, radiológica, coleta de escarro para estudo pelo método de Gram e sangue para testes sorológicos, incluindo *Legionella pneumophila*, *Chlamydia sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus *Influenza A* e *Influenza B*, no primeiro dia e 21 dias após inclusão. As radiografias de tórax foram revistas por três observadores independentes que desconheciam o quadro clínico. **Resultados:** Avaliados inicialmente 129 pacientes durante 22 meses. A amostra final para estudo comparativo entre os grupos consistiu de 69 pacientes que tinham em média 37 anos, sendo 46 (67%) homens e 23 (33%) mulheres. O diagnóstico etiológico foi definido em 34 (50%) dos pacientes. *Chlamydia sp* foi o agente atípico mais freqüente, com 11 (16%) casos, seguido por *M. pneumoniae* com 7 (10%). *Influenza A* respondeu por 4 (6%) dos casos e *Legionella* em 4 (6%) pacientes. Infecções mistas foram evidenciadas, com associação de *Chlamydia sp* e *M. pneumoniae* em 5 (7%) casos, *Chlamydia sp* e *Influenza B* em um caso e *M. pneumoniae* e *Influenza A* em outro. A presença de sintomas respiratórios e achados gerais sugestivos de pneumonia atípica foram comparados entre os grupos e não foram observadas diferenças significantes. A avaliação radiológica realizada por três observadores independentes mostrou discordância entre eles para os tipos de pneumonia. O diagnóstico radiográfico de cada observador comparado com o diagnóstico clínico não mostrou associação significativa. **Conclusões:** A pneumonia causada por agente atípico ocorre em 50% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade em tratamento ambulatorial. Não é possível distinguir pacientes com pneumonia atípica de pneumonia não atípica. A apresentação clínica e a radiológica são similares nos dois grupos.

(*J Pneumol* 2000;26(1):5-14)

Community-acquired pneumonia in outpatients: epidemiological, clinical and radiographic features between atypical and non-atypical pneumonia

Aim: To evaluate the etiologic percentage of the atypical pneumonias in outpatients and to identify the epidemiologic, clinical and radiographic features that permit to distinguish between atypical and non-atypical pneumonia. **Methods:** All patients underwent clinical and radiographic evaluation. Serum and sputum samples were obtained to serological tests including *Legionella sp*, *Chlamydia sp*, *M. pneumoniae*, *Influenza A* and *Influenza B virus*, and Gram stain, respectively. These procedures were performed on the first and 21 days after inclusion. Three independent observers reviewed chest X-rays. **Results:** During 22 months, 129 patients were evaluated. The final population under study comprised 69 patients (46 men – 23 women) with a mean age of 37

* Trabalho realizado no Pronto-Atendimento da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

1. Doutora em Pneumologia.

2. Biomédica; Pós-Graduada de Pneumologia.

3. Professor Adjunto.

4. Doutor em Pneumologia; Médico Assistente.

5. Professor Adjunto.

Endereço para correspondência – Rosali T. Rocha, Al. Joaquim Eugênio de Lima, 70 – apto 212 – 01403-000 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 6/4/99. Reapresentado em 30/6/99. Aprovado, após revisão, em 6/10/99.

years. The etiologic diagnosis was defined in 34 (50%) of the patients. Etiologic agents included *Chlamydia* sp, 11 (16%) isolated cases; *M. pneumoniae* 7 (10%) cases. Influenza A was the third more frequent agent in 4 (6%) patients, and *Legionella* sp in 4 (6%). Mixed infections were observed with association of *Chlamydia* sp and *M. pneumoniae* in 5 (7.3%) cases, *Chlamydia* sp and Influenza B one (1.5%) case, and another of *M. pneumoniae* and Influenza A. The atypical pneumonia and non-atypical pneumonia groups were compared to respiratory symptoms and signs. There were no differences between them. The three independent observers' radiographic evaluation showed disagreement among them as to the type of pneumonia. Radiographic diagnoses of individual observers were compared to the clinical diagnoses, and no significant association was obtained for any observer. **Conclusion:** Pneumonia caused by "atypical" agents occurs in 50% of the outpatients with community acquired pneumonia. It is not possible to distinguish atypical pneumonia from non-atypical pneumonia. The clinical and radiographic presentations are similar in both groups.

Descritores – pneumonia; etiologia; diagnóstico; epidemiologia
Key words – pneumonia; etiology; diagnosis; epidemiology

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade
PA – Pósterio-anterior

INTRODUÇÃO

A importância da pneumonia é considerável; ela permanece como causa de mortalidade e morbidade, mesmo em países desenvolvidos, além de significar custos elevados⁽¹⁻³⁾.

Aproximadamente 80% dos adultos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) são tratados ambulatorialmente⁽⁴⁾. Apesar disso, a maior parte dos estudos a respeito de pneumonia adquirida na comunidade foi realizada em pacientes hospitalizados, cuja população difere quanto à idade, presença de doenças e condições associadas, enfoque terapêutico e mortalidade.

Os consensos recomendam alguns critérios para avaliação dos pacientes com PAC, pois a apresentação clínica e os achados radiográficos da PAC são frequentemente inespecíficos e os testes disponíveis para diagnóstico etiológico têm limitação e são incapazes de prover a identificação rápida e acertada do agente etiológico, sendo a terapia antimicrobiana instituída de forma empírica⁽⁵⁻⁷⁾.

A maioria dos estudos epidemiológicos envolvendo pacientes com PAC é feita com hospitalizados graves e traduz uma taxa de mortalidade da comunidade local e/ou país. Os estudos europeus e americanos demonstram que PAC não é uma doença de notificação obrigatória e as informações provêm de estudos clínicos em hospitais universitários; baseados nesses estudos sabemos que a maioria das PAC é tratada ambulatorialmente e a mortalidade é baixa, menor que 5%. PAC que requer internação está associada a maior mortalidade, geralmente superior a 15%. Apesar de a mortalidade e a morbidade da PAC continuarem significativas, tanto o curso clínico quanto o prognóstico podem ser melhorados pela rápida instituição da terapia antimicrobiana apropriada que, por sua vez, depende do pronto diagnóstico, nem sempre um processo simples^(4,7-11).

O *Streptococcus pneumoniae* permanece como agente etiológico mais freqüente da PAC, mas há dados que sugerem que pacientes têm doença causada por germes atípicos, atualmente, mais que no passado. Estudos indicam que microorganismos, tais como *Legionella* sp, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são encontrados mais freqüentemente hoje quando comparados com dez ou mais anos. A aplicação de métodos microbiológicos mais apurados possibilitou a identificação desses agentes^(7,11).

No Brasil, existem poucos dados disponíveis com relação à incidência, gravidade da doença, fatores prognósticos e eficácia do tratamento antibiótico nas pneumonias adquiridas na comunidade em pacientes adultos.

O presente estudo tem por objetivo, portanto, avaliar o percentual etiológico das pneumonias atípicas em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, tratados ambulatorialmente, e identificar fatores epidemiológicos, clínicos e radiológicos que permitam diferenciar pneumonia atípica de pneumonia não atípica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes e protocolo

Fizeram parte do estudo 129 pacientes com diagnóstico clínico-radiológico de pneumonia atendidos no Pronto Atendimento de Pneumologia da Unifesp-EPM no período de março de 1995 a janeiro de 1997.

Entraram para o estudo pacientes maiores de 13 anos de idade, com menos de 30 dias de história, achados clínicos e radiológicos confirmatórios de pneumonia. Pneumonia adquirida na comunidade foi definida pela presença de pelo menos um dos "critérios maiores" (tosse, produção de escarro, febre com temperatura axilar maior ou igual a 37,8° C), ou dois "critérios menores" (dor toráci-

ca, dispnéia e leucocitose), associados à alteração da propedêutica pulmonar (estertores, macicez, broncofonia aumentada) e à presença de infiltrado recente e/ou progressivo a radiografia de tórax.

Foram excluídos pacientes portadores de imunodeficiência adquirida, gestantes, pneumonia prévia com menos de três semanas de alta hospitalar, neoplasia, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, os com sinais e sintomas clínicos e alterações radiológicas compatíveis com pneumonia grave que necessitassem de hospitalização. No final do estudo, após a avaliação radiológica pelos três observadores independentes e realização dos testes sorológicos, para comparação entre os grupos de pneumonia, foram também excluídos aqueles pacientes que apresentavam radiografia normal e que não tinham disponíveis todas as sorologias para os agentes testados.

Os pacientes foram avaliados para testes clínicos, radiológicos e laboratoriais. A abordagem clínica após o primeiro atendimento foi realizada através do preenchimento de um questionário com dados sobre a identificação do paciente, antecedentes epidemiológicos, sintomas respiratórios, doenças clínicas e condições associadas, gravidade dos sintomas, alterações radiológicas e tratamento realizado.

Dos antecedentes, a abordagem incluía: condições associadas (tabagismo atual e prévio, etilismo); doenças associadas (cardiopatias, diabetes melito, insuficiência renal) e doenças do aparelho respiratório associadas (asma, bronquite crônica, enfisema, pneumonia prévia, tuberculose residual, bronquiectasias). Os dados de exame físico geral, exame físico do aparelho respiratório e sinais vitais também constavam do questionário.

A evolução do paciente foi monitorada por sinais e sintomas (febre, dispnéia, calafrios, tosse, qualidade da expectoração e ausculta do tórax) no dia da visita de inclusão no estudo, 48-72 horas, 10 e 21 dias após. Na última visita, o paciente era submetido à avaliação clínica, radiológica e à coleta de sangue para sorologia de convalescença.

Avaliação radiográfica

As radiografias torácicas foram, posteriormente, avaliadas por três observadores independentes: dois médicos pneumologistas e um médico radiologista, que desconheciam o quadro clínico dos pacientes. Estes avaliaram as radiografias iniciais dos pacientes em posição pósterio-anterior (PA) e perfil; alguns pacientes possuíam somente PA. A leitura das radiografias foi padronizada para os três observadores, baseada em artigo de referência⁽¹²⁾.

Métodos microbiológicos

Os pacientes foram submetidos a coleta de sangue para hemoculturas, sorologias; escarro para realização de

bacterioscopia pelo método de Ziehl e Gram (amostra com mais de 25 leucócitos e menos de dez células escamosas por campo de baixo poder).

Os soros coletados nas fases aguda e de convalescença foram testados para presença de anticorpos para antígenos de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, *Chlamydia sp*, vírus *Influenza A* e *B* e *Mycoplasma pneumoniae*.

O teste utilizado para detectar anticorpos de *L. pneumophila* foi imunofluorescência indireta (IFA-Zeus Scientific, Inc). Anticorpos humanos da classe IgG para *Chlamydia sp* foram determinados de forma qualitativa e semiquantitativa através de ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) (Sanofi – Diagnostic-Pasteur). *Mycoplasma pneumoniae* foi detectado por anticorpos IgG e IgM em ensaio imuno-enzimático (ELISA) (Sanofi – Diagnostic-Pasteur). Na detecção de vírus *Influenza A* e *Influenza B* empregou-se o teste de inibição da hemaglutinação.

Definição de diagnóstico etiológico da pneumonia

A etiologia da pneumonia foi classificada como definitiva: quando hemocultura positiva para o patógeno ou o seu isolamento em líquido pleural. Para *Legionella pneumophila* considerou-se um título único maior que 1:256 ou sua quadruplicação pelo teste de imunofluorescência indireta; para *Chlamydia sp*, a variação do título em pelo menos três vezes, ou valor maior que 0,512Ua/ml para amostra única em soro de convalescença; para *Mycoplasma pneumoniae*, IgG maior que 40Ua/ml e/ou IgM positivo, e, para *Influenza A* e *B*, a quadruplicação do título no teste de inibição da hemaglutinação.

Método estatístico

As informações demográficas, clínicas e laboratoriais foram analisadas através de banco de dados utilizando-se o programa SAS (Sistema de Análise Estatística computadorizada – Institute Inc., Cary, North Caroline).

Os testes utilizados para determinar diferenças significantes entre os grupos de pneumonia atípica e não atípica foram: qui-quadrado e teste exato de Fisher para variáveis categóricas e ordinais. O teste *t* de Student foi usado para determinação de diferenças entre variáveis contínuas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, mas não normalmente distribuídas.

A concordância entre os três observadores, na avaliação radiológica, foi calculada usando a estatística Kappa.

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha < 0,05$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

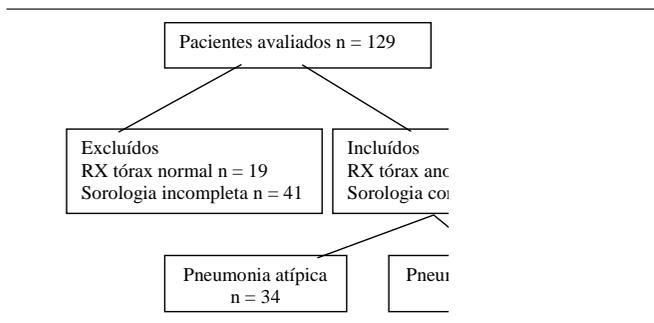
RESULTADOS

Durante 22 meses 129 pacientes foram inicialmente avaliados. De acordo com os resultados das sorologias, as pneumonias foram classificadas como pneumonia atípica

(sorologia positiva para qualquer um dos agentes atípicos testados) ou pneumonia não atípica (sorologias com resultados negativos para esses agentes).

As radiografias de tórax dos 129 pacientes foram revistas por três observadores independentes. Em 101 casos, os três observadores concordaram que o exame radiográfico estava alterado; em 12 casos os três concordaram que não havia alteração radiológica; e em 16 casos houve discordância quanto ao resultado do exame radiológico (nove casos de radiografia normal para um observador e sete casos para dois observadores). O valor de Kappa foi 0,38, indicando a concordância entre os observadores; porém baixa para a presença ou não de pneumonia.

Esquema de avaliação dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade



A análise final para comparação do quadro clínico e radiológico entre os grupos de pneumonia atípica e não atípica foi realizada com 69 pacientes (34 no grupo de pneumonias atípicas e 35 no grupo de pneumonias não atípicas). Foram excluídos os pacientes que tinham radiografia normal segundo a avaliação de, pelo menos, dois observadores (19 pacientes) e os que não tinham todos os estudos sorológicos (41 pacientes).

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (67%) e da raça branca (71%). A idade variou de 14 a 85 anos (média ± desvio padrão: 37 ± 17 anos).

TABELA 1
Etiologia da pneumonia adquirida na comunidade após avaliação radiológica independente e de acordo com sorologia

Tipo de pneumonia	N	% total
Atípica	34	50
<i>Chlamydia sp</i>	11	16
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7	10
<i>Influenza A</i>	4	6
<i>Legionella</i>	4	6
<i>Influenza B</i>	1	1,5
<i>Chlamydia sp</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	7,3
<i>Chlamydia sp</i> + <i>Influenza B</i>	1	1,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> + <i>Influenza A</i>	1	1,5

TABELA 2
Comparação dos sintomas respiratórios entre os pacientes com pneumonia atípica e não atípica

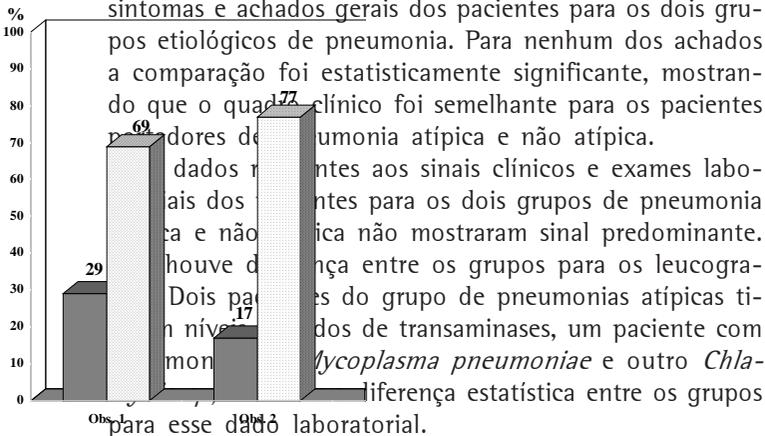
Achado	Pneumonia atípica (N = 34) (N, %)	Pneumonia não atípica (N = 35) (N, %)	χ ² ou Z	p
Tosse				
Presente	34 (100)	35 (100)	0,88	0,64
Ausente	0 (0)	0 (0)		
Tempo início da tosse (mediana, variação)	7 (1-30)	7 (1-20)	0,69	
Expectoração				
Presente	32 (94)	31 (89)	3,27	0,51
Ausente	2 (6)	4 (11)		
Duração da expectoração (mediana, variação)	7 (0-30)	6 (0-20)	0,49	
Dispneia				
Presente	28 (82)	27 (77)	1,76	0,62
Ausente	6 (18)	8 (23)		
Tempo de início dispneia (mediana, variação)	5 (0-30)	4 (0-20)	0,28	
Dor torácica presente	26 (76)	30 (86)	0,45	0,50
Sibilância	13 (38)	18 (51)	0,74	0,39
Tempo de sibilância (mediana, variação)	0 (0-30)	3 (0-15)	0,47	

TABELA 3
 Comparação dos achados gerais entre os pacientes com pneumonia de etiologia atípica e não atípica

Achado	Pneumonia atípica (N = 34) (N, %)	Pneumonia não atípica (N = 35) (N, %)	χ^2 ou Z	p
Febre	34	35		
Tempo de febre (mediana, variação)	6,5 (1-30)	6 (1-20)	0,71	
Calafrios	31 (91)	32 (91)	0,15	1,00
Cefaléia	25 (74)	27 (77)	0,00	0,94
Mialgia	17 (50)	16 (46)	0,01	0,90
Vômitos	13 (38)	18 (51)	0,74	0,39
Diarréia	6 (18)	3 (9)	0,58	0,30
Dor abdominal	6 (18)	11 (31)	1,10	0,29
Otalgia	2 (6)	4 (12)	0,22	0,42
Sinusite	5 (15)	10 (29)	1,22	0,26
Rinite	4 (11)	4 (12)	0,11	1,00

A Tabela 1 mostra a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade após a validação radiológica pelos observadores independentes e classificação sorológica.

As Tabelas 2 e 3 apresentam os dados referentes aos sintomas e achados gerais dos pacientes para os dois grupos etiológicos de pneumonia. Para nenhum dos achados a comparação foi estatisticamente significativa, mostrando que o quadro clínico foi semelhante para os pacientes



com pneumonia atípica e não atípica. Os dados referentes aos sinais clínicos e exames laboratoriais dos pacientes para os dois grupos de pneumonia atípica e não atípica não mostraram sinal predominante. Não houve diferença entre os grupos para os leucogramas. Dois pacientes do grupo de pneumonias atípicas tinham níveis elevados de transaminases, um paciente com mononucleose infecciosa, *Mycoplasma pneumoniae* e outro *Chlamydia pneumoniae*. Não houve diferença estatística entre os grupos para esse dado laboratorial.

A bacterioscopia foi realizada em 22 pacientes com pneumonia de etiologia atípica, observando-se presença de cocos gram-positivos em 32%, flora mista em 68%. Não se observaram bacilos gram-negativos em nenhum paciente. Nos com pneumonia não atípica a bacterioscopia foi avaliada em 23 pacientes, observando-se cocos gram-positivos em 48%, flora mista em 48% e bacilo gram-negativo em 3%. Houve predomínio de flora mista no escarro dos pacientes dos dois grupos.

A hemocultura foi realizada em 23 dos 34 pacientes do grupo de pneumonia atípica e 25 pacientes no grupo de pneumonia não atípica. Vinte e dois pacientes do grupo de pneumonia atípica (96%) e 25 do grupo não atípica (100%) tinham hemocultura negativa. Um paciente do grupo atípica apresentou hemocultura positiva para *S.*

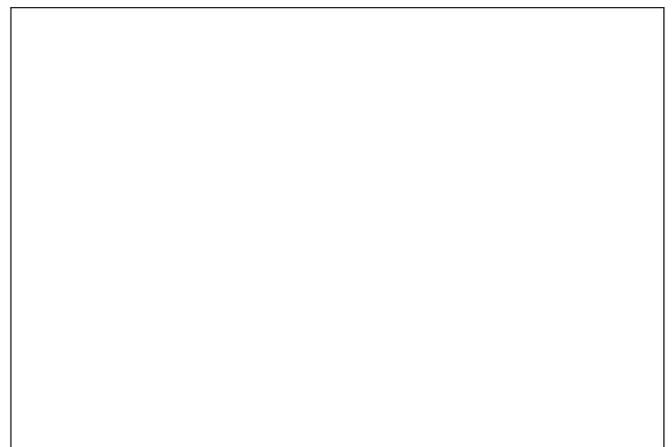


Figura 1 - Comparação entre etiologia de pneumonia adquirida na comunidade determinada por sorologia e a sugerida pelos três observadores independentes, segundo critérios radiológicos

capitis, porém não bacteremia, não necessitou de internação, o estado clínico estava preservado e consideramos o achado como contaminação da hemocultura.

Os dados referentes à presença de doenças e condições associadas não apresentaram fatores distintivos para as pneumonias atípica e não atípica. As doenças mais frequentes foram 6 casos de asma (18%) no grupo de pneumonia atípica e 5 (14%) no grupo de pneumonia não atípica; 6 casos de DPOC (18%) no grupo de pneumonia atípica e 5 casos (14%) no grupo de não atípica. A condição associada mais freqüente foi tabagismo em 18 casos (53%) no grupo de pneumonia atípica e 15 casos (43%) no grupo de pneumonia não atípica.

A Figura 1 mostra o percentual de acertos dos observadores na diferenciação entre os tipos de pneumonias ba-

seados no escore radiológico proposto pelo estudo de Tew *et al.*, comparados com os resultados das sorologias.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os pacientes com PAC em tratamento ambulatorial. Há poucos estudos internacionais envolvendo esse tipo de paciente⁽¹³⁻¹⁵⁾. No Brasil, a nosso conhecimento, é o primeiro estudo epidemiológico, clínico e radiológico em PAC.

Certos fatores foram descritos como sendo característicos de pneumonia causada por determinados agentes infecciosos. Entretanto, esses fatores não têm valor preditivo suficiente para permitir o diagnóstico etiológico baseado somente nos achados clínicos. Desde a introdução do termo por Reimman, em 1938, pensava-se ser possível distinguir pneumonia “típica” de “atípica”⁽¹⁶⁾. Essa abordagem que classificava pacientes de acordo com sua apresentação clínica não sustenta qualquer relação com o agente etiológico. Niederman salientou as limitações dessa abordagem em 1994; a principal fraqueza na abordagem “típica” *versus* “atípica” é que ela se baseia nos fatores clínicos determinados pelo patógeno infectante. Na realidade, é o paciente e a sua resposta à agressão infecciosa que são mais importantes do que patógeno infectante na produção dos achados⁽¹⁷⁾. Apesar de as manifestações clínicas descritas serem úteis para diagnóstico de pneumonia, os sintomas ou sinais não foram específicos para definir o agente etiológico em nosso estudo.

A definição da etiologia foi possível em 34 (50%) dos pacientes através do estudo sorológico. As limitações financeiras e técnicas do estudo não permitiram que fossem realizados testes sorológicos para todos os pacientes estudados. Não acreditamos que essas limitações tenham influenciado os resultados, de modo a possibilitar diferenciar pneumonia atípica de não atípica.

Os estudos utilizando-se de amostras de soro, na fase aguda e de convalescença, para detecção de anticorpos para germes atípicos para diagnóstico etiológico de PAC, no Brasil, não têm sido muito empregados e ainda não há disponibilidade de outros métodos para determinação de alguns germes. Utilizamos o teste ELISA para o diagnóstico em soro pareado de *Chlamydia sp*, que já havia sido utilizado em 1987 por Kertula *et al.*, que o descreveram como superior ao teste de fixação de complemento; este, por sua vez, já havia sido muito utilizado antes da descrição da técnica por microimunofluorescência realizada por Grayston *et al.* em 1990, que é específica para *Chlamydia pneumoniae*^(18,19).

O primeiro agente atípico mais freqüente em nosso estudo foi *Chlamydia sp* em 16%, como agente isolado, e 8,8% como agente associado. Na literatura, aproximadamente 10% das PAC em pacientes hospitalizados e ambu-

latoriais têm sido associados à pneumonia por *Chlamydia pneumoniae*. Ela está entre a 4ª e 5ª causas de pneumonia identificada⁽¹⁹⁾. A maioria das infecções por *Chlamydia sp* é considerada leve ou assintomática, mas, ocasionalmente, são observados casos de pneumonia grave e fatal⁽²⁰⁾. Em nosso estudo esse agente esteve presente em 6 pacientes com doenças associadas: 2 pacientes com DPOC, 2 com asma e 2 com cardiopatia. As infecções endêmicas ou epidêmicas podem ocorrer, como acontece nos países nórdicos, a cada intervalo de seis anos^(19,21,23,24). No presente estudo, não afastamos a possibilidade de um surto de *Chlamydia sp* no período de sua realização. Na verdade, não sabemos qual a real incidência deste agente em nosso meio. Baseados em dados de literatura, presumimos que o agente responsável por essas pneumonias seja *Chlamydia pneumoniae*, uma vez que os pacientes do estudo não tiveram contato com pássaros e infecção do trato respiratório inferior por *Chlamydia trachomatis* não é descrita em pacientes adultos imunocompetentes⁽²¹⁾. Lembramos que as pneumonias causadas por estes agentes eram chamadas de para-ornitose. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) foi descrita posteriormente por Grayston *et al.* em 1990⁽¹⁹⁾.

A infecção é comum em todas as idades⁽¹⁹⁾. No presente estudo, a idade dos 11 pacientes que tinham PAC por *Chlamydia sp* variou de 20 a 48 anos em 8 e 61 a 64 anos em 3.

O segundo agente atípico mais freqüente em nosso estudo foi o *Mycoplasma pneumoniae*, em 7 casos isolados (10%) e em 5 casos (7,3%) como agente associado. A freqüência desse agente microbiano como causa de PAC em pacientes ambulatoriais, pode variar de 2 a 15%⁽²⁵⁾. Essa variação pode ocorrer de acordo com a periodicidade de epidemias por *Mycoplasma pneumoniae*, bem como com a idade da população estudada. Em nossa casuística, a média de idade foi de 29 anos para esses pacientes. Berntsson *et al.* estudaram 54 pacientes com PAC ambulatorial e a média de idade foi de 31 anos. *Mycoplasma pneumoniae* foi o germe mais encontrado, com freqüência de 37%⁽¹⁵⁾. Outros estudos observaram que esse tipo de pneumonia foi comum em pacientes mais jovens, com média de idade baixa, 34 anos^(4,15).

Influenza A foi o terceiro germe mais encontrado em nosso estudo (6%). As viroses respondem pela maioria das infecções do trato respiratório inferior em crianças jovens; parecem ser relativamente raras em adultos, exceto para *Influenza*, pelo menos em termos de casos confirmados usando-se técnicas padronizadas para isolamento do vírus⁽²⁶⁾. Estudos em pacientes ambulatoriais mostram variação de 2-10% dos casos que, em sua maioria, estão associados a infecções mistas⁽²⁵⁾.

O quarto agente atípico mais freqüente em nosso estudo foi *Legionella pneumophila*, em 4 pacientes (6%).

Sua frequência na literatura, para pacientes com PAC ambulatoriais, é incomum e menor que 5%, o que está de acordo com o achado em nosso estudo e com os de Marrie *et al.*, que tiveram 1 caso em 149 pacientes (0,7%)^(25,13). A diferença mais importante entre os grupos de pacientes tratados no hospital e ambulatorialmente é sua maior incidência naqueles que necessitam de internação⁽²⁵⁾. Entretanto, são descritas variações anuais e regionais na incidência de pneumonia por *Legionella*. Na costa do Mediterrâneo, por exemplo, respondeu por 15% dos episódios de pneumonia, e representa o segundo patógeno mais comum em estudos⁽²⁷⁻²⁹⁾.

A frequência de *Influenza B* foi de 1,5% como agente isolado e 1 caso estava associado a *Chlamydia sp.*

Nossos achados são semelhantes àqueles encontrados por Marrie *et al.*, que realizaram estudo sorológico em 149 pacientes com PAC ambulatoriais. Em seu estudo, os germes mais frequentemente encontrados também foram *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, sendo a frequência por *Mycoplasma pneumoniae* maior, 34 casos (22,8%), seguido por *Chlamydia pneumoniae* em 16 casos (10,7%)⁽¹³⁾. Berntsson *et al.* estudaram 54 pacientes ambulatoriais com PAC, em um período de três anos. Realizaram testes sorológicos para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. piogenes*, enteroviroses e testes para germes atípicos. O diagnóstico foi feito em 59% dos casos. Nesse estudo, *Mycoplasma pneumoniae* respondeu por 37% dos casos, *S. pneumoniae* por 9% e *H. influenzae* 12%⁽¹⁵⁾. Erard *et al.* estudaram 161 pacientes ambulatoriais usando estudo diagnóstico completo, incluindo hemocultura, cultura de escarro e sorologia. A etiologia foi estabelecida em 53%, com 24 (15%) devido à etiologia bacteriana convencional, como: *S. pneumoniae* em 17 casos; *Hemophilus sp* em 4 casos, *M. catarrhalis* em 2, *Streptococcus sp* em 1 e *M. pneumoniae* em 28 (17%)⁽¹⁴⁾. Outro estudo, realizado na Espanha em 236 pacientes ambulatoriais, teve frequência de apenas 1% de *Mycoplasma pneumoniae*.

Outro achado de nosso estudo relacionado à etiologia foi a presença de infecções mistas. Elas ocorreram em 20% dos 34 casos de pneumonias de etiologia atípica. Houve 5 casos de associação de *Chlamydia sp* e *Mycoplasma pneumoniae*, um caso de *Chlamydia sp* e *Influenza B* e outro de *Mycoplasma pneumoniae* e *Influenza A*. Segundo Lepow *et al.*, é possível que a pneumonia em pacientes sem doença associada seja infrequente devido à necessidade de ter múltiplas e simultâneas infecções para suficiente interferência com a função pulmonar de depuração e prover a instalação apropriada do agente⁽³⁰⁾. Shemer-Avni *et al.* mostraram que *Chlamydia pneumoniae* induziu cilioestase em células epiteliais de brônquios humanos. A lesão da motilidade ciliar nessas células por um agente infeccioso pode estabelecer as condições para ou-

tros agentes infecciosos infiltrarem o trato respiratório⁽³¹⁾. As poliinfecções já haviam sido relatadas em estudos de pacientes internados^(32,33). Outros estudos haviam relatado previamente infecções mistas com taxas de aproximadamente 10%, apresentando um vírus e uma bactéria associados^(4,6,34,35). No presente estudo, os pacientes com pneumonia causada por agente viral apresentaram critérios clínico e sorológico para esse tipo de pneumonia. A presença de um agente etiológico bacteriano ou "típico" associado não pode ser afastada, pois não foram realizadas sorologias para esses agentes. As taxas de infecções mistas foram maiores e variaram de 15,8 a 38,9% nos estudos que empregaram técnicas sorológicas para identificar a etiologia^(18,21,22,36,37).

A frequência de agentes atípicos em 2.318 pacientes com PAC tratados em hospital, relatados por Marrie⁽³⁸⁾, baseando-se em cinco estudos realizados, foi de 34%^(6,7,11,37,39). Nessa mesma revisão, mostrou os resultados de três estudos de 472 pacientes com PAC em tratamento ambulatorial e a frequência para esses pacientes chegou a 30%^(4,14,40). Posteriormente, ele mostrou que a frequência dos agentes atípicos pode chegar a 50%⁽¹³⁾.

Os sintomas respiratórios e achados gerais considerados clássicos para pneumonia atípica, comparados entre os grupos de pneumonias de etiologia atípica e não atípica, não distinguiram nos dois grupos. Woodhead *et al.* em 1987 estudaram 83 casos de pneumonia por *S. pneumoniae*, 79 de *L. pneumophila* e 62 de *M. pneumoniae*. Compararam aspectos clínicos e laboratoriais entre os grupos. Nesse estudo, a tosse, a cefaléia, dor torácica e diarreia foram comuns a todos os grupos. Eles não observaram um padrão clínico único para qualquer tipo de pneumonia. Houve sobreposição entre os três tipos⁽⁴⁾.

Nos diversos estudos realizados, a coloração pelo método de Gram e a cultura do escarro foram utilizadas para diagnóstico etiológico de PAC^(7,41,42). A coleta de escarro que realizamos foi importante para definir outras etiologias, como tuberculose pulmonar, muito frequente em nosso meio. A bacterioscopia do escarro não nos ajudou a definir a etiologia para PAC. Reed *et al.*, em 1996, mostraram, através de uma metanálise, a dificuldade que existe para aceitação do exame do escarro devido à variabilidade na interpretação e definição de positividade do teste bacterioscópico e cultura⁽⁴³⁾. Outros dados laboratoriais, incluindo leucograma, contagem de bastonetes, hematócrito, transaminases, não apresentaram diferença estatisticamente significativa e não foram distintivos para nenhum agente microbiano.

As características dos pacientes avaliados para condições e doenças associadas não apresentaram fatores distintivos entre as pneumonias de etiologia atípica e não atípica para essas condições. Os pacientes tratados em

hospital têm mais doenças associadas do que os em tratamento ambulatorial, 100% e 14%, respectivamente⁽⁴⁴⁾.

As radiografias torácicas dos 129 pacientes iniciais foram submetidos à avaliação de três observadores independentes. Primeiramente, interessava-nos saber a concordância entre os observadores para a presença, ou não, de infiltrado pneumônico, para posterior reavaliação do quadro clínico e radiológico. Dezenove pacientes foram retirados do estudo após dois ou três observadores concluírem pela ausência de infiltrado na radiografia. Marrie *et al.*, em 1996, em seu estudo de 149 pacientes, submeteram as radiografias torácicas à avaliação de radiologistas. Vinte casos (13%) com radiografias lidas como “não pneumonia” foram, mesmo assim, incluídos na análise final⁽¹³⁾.

A radiografia torácica é um componente integral do padrão de referência para PAC. Entretanto, os dados disponíveis são limitados na reprodutibilidade da radiografia no diagnóstico de PAC em adultos⁽⁴⁵⁾. Outros estudos avaliaram a qualidade de interpretação da radiografia no diagnóstico de pneumonia⁽⁴⁶⁾.

Estudos demonstraram que a reprodutibilidade interobservador em pacientes com PAC variou de fraca a boa para a detecção de infiltrado pulmonar, o que já havia sido sugerido por Macfarlane *et al.* em 1984. Em contraste, a reprodutibilidade interobservador, em seu estudo, para distinguir infiltrado alveolar de intersticial e lobar de broncopneumonia, foi pobre, o que implica a pouca utilidade em prever a etiologia da PAC^(47,48). Tew *et al.*, em 1977, estudaram a acurácia do diagnóstico radiológico para pneumonia bacteriana e não bacteriana. Utilizaram um painel de seis radiologistas que não conheciam previamente os dados clínicos. Inicialmente, selecionaram sete sinais específicos para cada tipo de pneumonia, em ordem decrescente de frequência. As radiografias de 31 pacientes foram avaliadas. O diagnóstico radiográfico foi preciso em 67% para 16 casos de pneumonia bacteriana e 65% preciso para 9 casos de pneumonia viral. Seis casos de *Mycoplasma pneumoniae* foram diagnosticados como pneumonia bacteriana em 81% das vezes⁽¹²⁾.

Quando correlacionamos a avaliação radiológica realizada pelos três observadores, baseada no estudo de referência⁽¹²⁾, com pneumonias de etiologia atípica e não atípica comprovadas com teste sorológico, não evidenciamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A utilização dos escores radiológicos propostos pelo estudo não ajudou a distinguir os grupos.

Pönka e Sarna estudaram, retrospectivamente, 150 pacientes com pneumonia por vírus, *Mycoplasma* e pneumonia bacterêmica por pneumococo. Classificaram os achados radiológicos em lobar, broncopneumônico e intersticial; quando a presença destes achados foi compara-

da entre os três grupos, não houve diferença estatisticamente significativa⁽⁴⁹⁾.

Apesar de os patologistas classificarem as pneumonias em lobar, lobular ou broncopneumonia e intersticial, essas formas não podem ser diferenciadas nas radiografias. A pneumonia lobar é, freqüentemente, simulada por broncopneumonia confluenta e ambas podem ser simuladas por pneumonia intersticial aguda por vírus ou *Mycoplasma pneumoniae* devido à grande quantidade de fluido alveolar que acompanha as pneumonias causadas por estes agentes⁽⁴⁷⁾.

Macfarlane *et al.* reviram radiografias de 196 adultos com PAC. Eles compararam 49 casos de pneumonia por *Legionella sp* com 91 de pneumonia por pneumococo, 46 de *Mycoplasma pneumoniae* e 10 de *Chlamydia psittaci*. O padrão radiográfico à admissão no hospital não foi útil para diferenciar tipos de pneumonias, o que está de acordo com o presente estudo. Nesse estudo, o padrão lobar ou segmentar foi mais comum em pneumonia bacteriana, mas também foi visto em metade dos pacientes com *Mycoplasma*⁽⁴⁸⁾.

Em nosso estudo, não foi possível distinguir os tipos de pneumonia. A distribuição lobar incidiu em freqüência baixa para os três observadores. A distribuição segmentar respondeu por mais da metade dos pacientes dos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os três observadores.

Apesar do progresso nas técnicas diagnósticas e tratamentos, o manejo da PAC ainda é um desafio. A etiologia precisa permanece incerta em 30 a 50% dos casos, mesmo em países desenvolvidos. O espectro de possibilidades diagnósticas é amplo e o manejo cada vez mais complexo, quando a terapêutica empírica é necessária e os testes laboratoriais não estão disponíveis, principalmente nos países que não dispõem desses recursos⁽⁷⁾.

O presente estudo provê informação sobre a freqüência da etiologia microbiana para os agentes atípicos mais freqüentes nos pacientes em tratamento ambulatorial. Alguns dos mais novos patógenos descobertos e descritos neste estudo requerem terapêutica diferente das usadas para os patógenos tradicionais ou não atípicos. Acreditamos que essa informação seja importante na seleção da terapia antibiótica empírica.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Antonia Maria de Oliveira Machado e ao Dr. Adagmar Andriolo, responsáveis pelo setor de Microbiologia do laboratório central da Unifesp-EPM.

Ao Dr. Celso Francisco Granato, responsável pelo setor de virologia da Unifesp-EPM.

À Rhodia Farma, pela colaboração no estudo.

A Maria Akiko Ishida, pesquisadora científica do Instituto Adolpho Lutz de São Paulo.

REFERÊNCIAS

1. Dixon RE. Economic costs of respiratory tract infections in the United States. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6B):45-51.
2. LaForce FM. Community-acquired lower respiratory tract infections: prevention and cost-control strategies. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6B):52-57.
3. Pomilla PV, Brow RB. Outpatient treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Arch Intern Med* 1994;154:1793-1802.
4. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;i:671-674.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
6. British Thoracic Society and Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;239:195-220.
7. Fang G, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R., Muder RR, Yee YC, Rihs JD, Vickers RM. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990;69:307-316.
8. Bates JH, Campbel GD, Barron AL. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005-1012.
9. British Thoracic Society Research Committee and the Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia intensive care unit. *Respir Med* 1992;86:7-13.
10. Ortvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community acquired: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985;17:377-386.
11. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5 years prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-599.
12. Tew J, Calenoff L, Brlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiography diagnosis. *Radiology*. 1977;124:607-612.
13. Marrie JT, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-515.
14. Erard PH, Moser F, Wenger A and a group of practitioners at Neuchâtel. Prospective study on community-acquired pneumonia diagnosed and followed by private practitioners. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Am Soc Microbiol* 1991;108 (Abstract 56).
15. Berntsson E, Lagergard T, Strannegard Ö, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:446-447.
16. Reimann HA. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. *JAMA* 1938;111:2377-2384.
17. Niederman MS. Empirical therapy of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1994;9:192-198.
18. Kertulla Y, Leinonen M, Koskella M, Makela PH. The aetiology of pneumonia: application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J Infect* 1987;14:21-30.
19. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang SP. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Infect Dis* 1990;161:618-625.
20. Dalhoff K, Maas M. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients: clinical characteristics and diagnostic value of polymerase chain reaction detection in bronchoalveolar lavage. *Chest* 1996;110:351-356.
21. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain called TWAR from acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315:161-163.
22. Kauppinen MT, Herva E, Leinonen M, Saikku P, Syrjälä H. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *Infect Dis* 1995;172:1330-1335.
23. Karvonen M, Tuomilehto J, Pitkaniemi J, Saikku P. The epidemic cycle of *Chlamydia pneumoniae* infection in eastern Finland, 1972-1987. *Epidemiol Infect* 1993;110:349-360.
24. Grayston, JT. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. *Chest* 1989; 95:664-669.
25. Woodhead M, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. In: Torres A, Woodhead M, eds. *European Respiratory Monography* 3:1997. p. 1-12 (monography 3).
26. Bartlett JG. Diagnosis of bacterial infections of the lung. *Clin Chest Med* 1987; 8:119-134.
27. Tellez A, Perez-Brena P, Fernandez-Patino MV, Leon P, Andda P, Nejera R. Acute respiratory disease in Spain: seven years of experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:745-753.
28. Aubertin J, Dabis F, Fleurette J, Borstein N, Salamon R, Brottier E, Brume J, Vincent P, Miguères J, Jower A, Boutin C. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. *Infection* 1987;15: 328-331.
29. Granados A, Podzameczer D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumoniae* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989;2:130-134.
30. Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J, Roberts RB, Rosenthal MS, Wolinsky E. Interrelationships of viral, mycoplasmal and bacterial agents in uncomplicated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:533-545.
31. Shemer-Avni Y, Liebeman D. *Chlamydia pneumoniae* induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995;171:1274-1278.
32. Fransen H. Clinical and laboratory studies on the role of viruses, bacteria, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Bedsonia* in acute respiratory illness. *Scand J Infect Dis* 1970;2(Suppl 1):1-38.
33. Almirall J, Morato I, Riera F et al. Incidence of community acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-18.
34. White RJ, Blainey AD, Harrison KJ, Clarke S. Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981;36:566-570.
35. Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis* 1987;19:491-501.
36. Lieberman D, Schaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, Leinonen M, Horovitz O, Manor E, Porath A. Multiple pathogens in adults patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-184.
37. Ortvist A, Hedlund J, Griilner L, Jalonen E. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105-1113.
38. Marrie TJ. Atypical pneumoniae revisited. *Semin Respir Crit Care Med* 1996;17:221-229.

39. Blanker J, Blanker R, Borrás R., Nauffald D. Etiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-516.
40. Langille DB, Yates L, Marrie TJ. Serological investigation of pneumonia as it presents to the physician's office. *Can J Infect Dis* 1993;4:328-332.
41. Boerner DF, Zwadyk P. The value of the sputum Gram's stain in community-acquired pneumonia. *JAMA* 1982;247:642-645.
42. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-1035.
43. Reed WW, Byrd GS, Howard RS, Weaver MJ. Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *West J Med* 1996;165:197-204.
44. Siegel D. Management of community-acquired pneumonia in outpatients. *West J Med* 1985;142:45-48.
45. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li Y, Fuhrman CR, Britton CA, Kapoor WN, Fine MJ. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996;110:343-350.
46. Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russel LV, Thacker WL. Pneumonia - a clinical or radiographic diagnosis? - etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand J Infect Dis* 1992;24:647-655.
47. Heitzman ER. Radiologic diagnosis of acute pneumonia in adults: a contemporary review emphasizing radiologic-pathologic correlations. In: Potchen EJ, Grainger RG, Greene R. *Pulmonary Radiology*. Philadelphia: Saunders; 1993:210-226.
48. Macfarlane JT, Smith WHR, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
49. Pönka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983;64:360-368.