

Diretriz para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes

RESUMO EXECUTIVO

A presente versão é fruto da análise criteriosa das últimas publicações e ampla discussão entre os membros da nossa Sociedade sobre o tema. Em um resumo de suas recomendações, destacam-se:

DEFINIÇÃO

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou que surge nas primeiras 48 horas da admissão.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX

A radiografia de tórax deve ser feita em PA e perfil. A radiografia do tórax é essencial para o diagnóstico, avaliação da gravidade e detecção de complicações da PAC.

EXAMES COMPLEMENTARES GERAIS

Em pacientes com PAC de baixo risco, tratadas em domicílio, exames adicionais à radiografia de tórax são em geral desnecessários.

Saturação periférica do O₂ e gasometria arterial

Saturação periférica de O₂ deve ser obtida de rotina, antes do início de oxigenoterapia. SpO₂ ≤ 90% na ausência de doença pulmonar crônica indica PAC grave. Saturação ≤ 90% com altos fluxos de O₂ (acima de 4L/min) por cateter nasal ou por máscara de Venturi sugere remoção imediata para UTI.

O hemograma mostra-se útil como critério de gravidade e de resposta terapêutica. Leucopenia (< 4.000 leucócitos/mm³) denota mau prognóstico, independente do agente etiológico. Outros exames, como as dosagens de uréia, glicemia, eletrólitos e transaminases, têm pouco valor diagnóstico, mas são úteis na identificação de comorbidades e como critérios de gravidade, podendo influenciar a decisão para hospitalização. Devem ser solicitados na emergência em pacientes que podem precisar de internação e naqueles com mais de 65 anos ou com doenças coexistentes.

EXAMES PARA DETERMINAÇÃO DA ETIOLOGIA

Hemoculturas

A atual diretriz recomenda que as hemoculturas devem ser reservadas para pacientes com PAC grave e aqueles não responsivos ao tratamento.

Testes sorológicos

São indicados: para confirmação retrospectiva de uma suspeita diagnóstica; quando número significativo de casos semelhantes surge em uma comunidade; e em pacientes com PAC grave ou que não respondem a tratamento empírico adequado.

Antígenos urinários

Medidas de antígenos urinários para *Legionella pneumophila* e *S. pneumoniae* devem ser realizadas para pacientes com PAC grave, e para *Legionella* especificamente em todos os pacientes não responsivos a tratamento prévio.

GRAVIDADE E LOCAL DE TRATAMENTO

O escore britânico foi escolhido para caracterizar a gravidade da(s) PAC(s) e indicar o local de tratamento, por sua simplicidade. Um escore de seis pontos (um ponto para cada achado-CURP-65: C = confusão mental; U = uréia elevada (> 50mg/dL), fr ≥ 30cpm; P = pressão arterial, hipotensão arterial (PAS < 90mmHg e/ou PAD ≤ 60mmHg; 65, idade acima de 65 anos) permite estratificar os doentes de acordo com risco crescente de mortalidade. Pacientes com escore de zero ou de um (se apenas a idade pontuar) poderiam ser tratados em domicílio. Pacientes com escores maiores devem ser internados; porém, em pacientes com escore baixo deve-se avaliar ainda a presença de co-morbidades descompensadas, a extensão da PAC e complicações avaliadas por SpO₂ e radiografia, e fatores psicossociais e socioeconômicos que possam ditar a necessidade de internação. A decisão final deve ser feita individualmente.

TRATAMENTO

Antimicrobianos específicos devem ser prescritos quando o diagnóstico etiológico é obtido.

Entretanto, a grande maioria dos casos recebe tratamento empírico.

Pacientes não internados – Para pacientes tratados em ambulatório, recomenda-se o uso de um macrolídeo como monoterapia, para aqueles previamente saudáveis. Macrolídeo mais um betalactâmico ou fluoroquinolona sozinha é recomendado para tratamento inicial empírico de pacientes com doenças associadas, que não preenchem critérios para internação. Amoxicilina-clavulanato ou outro betalactâmico com inibidor de betalactamase deve ser preferido para pacientes com suspeita de aspiração e infecção por anaeróbios.

Pacientes internados – Em pacientes internados em enfermarias o tratamento deve ser feito com antibióticos dados por via parenteral. Um macrolídeo como azitromicina ou claritromicina associado a um betalactâmico como cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam ou uma fluoroquinolona respiratória isolada (gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) deve ser prescrito para pacientes sem uso recente de antibióticos.

Pacientes internados em UTI – O tratamento de pacientes sem fatores de risco com PAC grave, sem risco para etiologia por pseudomonas, é semelhante ao sugerido para os tratados em enfermarias. *Pseudomonas aeruginosa* raramente causa PAC grave adquirida na comunidade (3%); porém, na presença de fatores de risco específicos, tratamento com agentes antipseudomonas deve ser prescrito.

Início do tratamento – O tratamento antibiótico deve ser iniciado dentro das primeiras quatro horas após o diagnóstico.

Mudança para tratamento oral – Os antibióticos intravenosos podem ser trocados para o uso oral quando o paciente melhora clinicamente, apresenta estabilidade hemodinâmica e tem condições de ingestão do medicamento.

Profilaxia – A vacina previne pneumonia pneumocócica em adultos jovens, mas a eficácia tende a declinar com a idade e em pacientes imunocomprometidos.

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

A incidência anual de PAC diagnosticada na comunidade situa-se em torno de 12:1.000 habitantes, de acordo com o estudo considerado o mais abrangente, realizado em quatro municípios da Finlândia, nos anos de 1981-82⁽¹⁾. A incidência

é maior nos extremos de idade (em torno de 35:100 mil abaixo dos cinco anos e acima dos 75 anos). Considerando-se a incidência por faixa etária e extrapolando-se essa percentagem para o Brasil, dois milhões e 100 mil casos de PAC anuais são estimados. Apesar de sua incidência e custos elevados, existem poucos estudos sobre a frequência da PAC no Brasil e não se conhece diretamente sua real ocorrência na população.

No Brasil as pneumonias adquiridas na comunidade são a segunda causa de internação, respondendo por 783.480 casos em 2003, sendo a proporção maior nos meses de inverno (Datasus). A maior ocorrência de internação dá-se nas faixas etárias menores de cinco anos e nos maiores de 70 anos, com leve predominância no sexo masculino. Trinta mil óbitos foram relatados por pneumonia em 2001, 59% dos quais em maiores de 65 anos e 12% nos menores de cinco anos (Datasus). Existem evidências de diminuição na frequência e mortalidade geral por pneumonia no Brasil nos últimos anos, mas com aumento ou manutenção da taxa de mortalidade hospitalar, que era 2% em 1998 e foi de 2,9% em 2003.

Inquéritos sobre os critérios de internação e acurácia diagnóstica são necessários no Brasil, desde que o número de internações é muito elevado.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou que surge nas primeiras 48 horas da admissão⁽²⁾.

Pneumonia pode ser definida como:

- Sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior: tosse e um ou mais dos seguintes sintomas – expectoração, falta de ar, dor torácica.
- Achados focais no exame físico do tórax.
- Pelo menos um achado sistêmico (confusão, cefaléia, sudorese, calafrios, mialgias, temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$).
- Infiltrado radiológico não presente previamente.
- Exclusão de outras condições que resultam em achados clínicos e/ou radiológicos semelhantes.

Pacientes com pneumonia usualmente apresentam tosse (82%), febre (78%), dispnéia (40-90% em vários estudos) e estertores (80%). Achados

clássicos de consolidação ao exame físico ocorrem em apenas 30% dos casos⁽³⁾. Taquipnéia (FR > 26cpm)⁽⁴⁾ e taquicardia (> 100bpm) são observadas em torno de 2/3 dos idosos com pneumonia e podem preceder outros achados clínicos por três-quatro dias. Macicez à percussão com transmissão reduzida dos sons respiratórios sugere derrame pleural ou obstrução proximal das vias aéreas.

Essas percentagens mudam nos pacientes idosos. Tosse, febre e dispnéia são menos prevalentes em comparação com os indivíduos mais jovens. Frequentemente, a apresentação clínica em idosos dá-se por confusão mental, mudanças abruptas na capacidade funcional e descompensação de uma doença previamente estável, como diabetes, DPOC e ICC^(5,6). A presença de doenças concomitantes e a apresentação atípica no idoso frequentemente resultam em investigação clínica inadequada, com retardo no diagnóstico e tratamento⁽⁷⁾.

Não existe nenhuma combinação de achados da história e do exame físico que confirmem ou afastem com segurança absoluta o diagnóstico de pneumonia⁽⁸⁾. Quando certeza diagnóstica é requerida, uma radiografia de tórax deve ser realizada. O limiar para solicitação de radiografia deve ser menor em idosos, em portadores de doenças pulmonares prévias e em pacientes com ICC.

Em contraste com as limitações para estabelecer ou afastar pneumonia, os dados clínicos são essenciais para avaliar a gravidade da PAC, como será visto abaixo.

Pneumonia aspirativa pode decorrer de: 1) aspiração do conteúdo gástrico, estéril, sendo, portanto, uma pneumonia química; 2) aspiração de material da orofaringe colonizado, sendo, portanto, uma pneumonia infecciosa⁽⁹⁾. A pneumonia aspirativa infecciosa associa-se com condições clínicas predisponentes (alteração de consciência, disfagia, dentes em mau estado de conservação) e manifesta-se radiologicamente atendendo a uma distribuição gravitacional. Predomina no pulmão direito, envolvendo, sobretudo, os segmentos posterior do lobo superior, superior e posterior dos lobos inferiores, 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. Escarro fétido, nem sempre presente, é característico de infecção por anaeróbios.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A radiografia de tórax deve ser feita em PA e perfil. A radiografia do tórax é essencial para o diagnóstico e avaliação da gravidade, ao identificar comprometimento multilobar; sugerir etiologias ou condições como abscesso e tuberculose; identificar condições coexistentes tais como obstrução brônquica ou derrame pleural; monitorizar a evolução e a resposta ao tratamento. No passado, a pneumonia foi classificada como lobar, forma broncopneumônica ou intersticial. Como demonstrado em vários estudos, essa classificação é de utilidade limitada porque o padrão não pode ser usado para predizer o agente causal, ou mesmo separar grupos de agentes, como bacterianos e não-bacterianos^(10,11).

Metade dos casos diagnosticados como PAC em nosso meio inexistem⁽¹²⁾. A maior dificuldade diagnóstica reside na interpretação da radiografia por não especialistas.

Presença de cavidade sugere etiologia por anaeróbios, *S. aureus* e eventualmente bacilos gram-negativos. Tuberculose deve ser sempre pesquisada nesses casos. Abaulamento de cissura é achado inespecífico, refletindo intensa reação inflamatória.

Tomografia computadorizada pode ser útil quando há dúvida sobre a presença ou não de infiltrado radiológico, quando o quadro clínico for exuberante e a radiografia normal⁽¹³⁾, para detecção de complicações tais como derrame pleural loculado e abscesso ainda não aberto nas vias aéreas, e para separar infiltrado pneumônico de massas pulmonares⁽¹⁴⁾.

Qualquer derrame pleural significativo (mais de 1cm na radiografia em decúbito lateral) ou loculado deve ser puncionado para excluir empíema ou derrame parapneumônico complicado.

Progressão radiológica após a admissão ocorre com qualquer etiologia e não deve ser um indicativo de mudança no regime terapêutico, desde que esteja havendo melhora do quadro clínico⁽¹⁰⁾. A resolução radiológica ocorre de maneira relativamente lenta, depois da recuperação clínica. Resolução completa das alterações radiológicas ocorre em duas semanas após a apresentação inicial na metade dos casos e, em seis semanas, em dois terços dos casos⁽¹⁵⁾. Idade avançada, DPOC, imunossupressão, alcoolismo, diabetes e pneumonia multilobar relacionam-se independentemente com

resolução mais lenta. Pneumonias causadas por *Mycoplasma* resolvem-se mais rapidamente. Pneumonia por *Legionella sp* tem resolução particularmente lenta⁽¹⁰⁾. Lesões residuais são encontradas em 25% dos casos de *Legionella sp* e pneumonia pneumocócica bacterêmica. Radiografia de tórax deve ser repetida após seis semanas do início dos sintomas em fumantes com mais de 50 anos (risco de carcinoma brônquico) e na persistência de sintomas ou achados anormais ao exame físico. Considerar broncofibroscopia e tomografia computadorizada de tórax nesses casos.

ABORDAGEM SINDRÔMICA

O termo “pneumonia atípica” representa uma síndrome clínica que inclui diversas entidades e tem valor clínico limitado^(16,17). A resposta do hospedeiro influencia a expressão clínica da pneumonia, independentemente do agente etiológico. Vários estudos demonstraram sobreposição dos achados clínicos quando diferentes agentes etiológicos foram comparados⁽¹⁸⁻²²⁾.

Estratégia terapêutica dirigida de acordo com a apresentação clínica (“típica ou atípica”) ou independentemente da mesma, incluindo cobertura para ambos os grupos etiológicos, demonstrou falhas em número significativamente maior no primeiro grupo⁽²³⁾.

Alguns autores sugeriram que a etiologia da pneumonia por *Legionella* poderia ser inferida por certos achados clínicos e complementares (diarria, achados neurológicos, febre > 39°C, hiponatremia, disfunção hepática, hematuria), mas esses dados são insuficientes para confirmar ou afastar o diagnóstico⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Nesta Diretriz o termo “agentes atípicos” será utilizado para designar em conjunto *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella*, porém os termos “pneumonia típica” e “pneumonia atípica” serão evitados.

ETIOLOGIA

Embora inúmeros patógenos possam causar PAC, os usuais são em número limitado. O patógeno predominante é o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). Outros agentes mais encontrados são: *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* (antes *Chlamydia pneumoniae*), *Legionella sp*, bactérias

entéricas -negativas (enterobactérias), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, anaeróbios, e vírus respiratórios (influenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, coronavírus).

A maioria dos estudos a respeito da etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade foi feita em pacientes internados, mas, nos últimos anos, estudos realizados em **pacientes não internados** foram publicados⁽²⁷⁻³¹⁾. Nestes, no total 1.091 casos foram avaliados, sendo a média ponderal das etiologias: *S. pneumoniae*, 22%; *Mycoplasma pneumoniae*, 18%; *Chlamydia pneumoniae*, 16%; vírus, 10%; *H. influenzae* causou 4% dos casos e *Legionella sp* foi rara.

Em sete estudos de pacientes com PAC internados, publicados nos últimos cinco anos, foram calculadas as médias das diversas etiologias^(21,22,32-36). As etiologias mais comuns foram: *S. pneumoniae*, 17%; *M. pneumoniae*, 6%; *C. pneumoniae*, 6%; *Legionella*, 4%; vírus respiratórios, 7%; etiologias incomuns foram: bacilos gram-negativos, 2%; *S. aureus*, 1%; e *P. aeruginosa*, < 1%. A utilização de PCR em vários materiais e detecção de antígeno pneumocócico urinário permitiu, em estudos recentes, confirmar que a frequência da pneumonia por pneumococo foi subestimada nesses estudos. Em seis estudos, todos envolvendo doentes internados, incluindo 1.375 casos, *S. pneumoniae* respondeu por 40% das etiologias^(32,37-41). O mesmo talvez seja válido para pneumonias ambulatoriais e de pacientes graves, admitidos em UTI, mas mais estudos são necessários.

A prevalência dos agentes atípicos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*) varia largamente entre os estudos. A prevalência depende de uma variedade de fatores, incluindo os testes diagnósticos e os critérios sorológicos usados, e a população de pacientes estudados, bem como variações geográficas e temporais. Pelos dados levantados em estudos recentes, esses microrganismos causam em torno de 1/3 das PAC e 15% dos casos em pacientes internados. Mesmo assim, essas frequências podem estar subestimadas, porque (com a exceção da *L. pneumophila*) não há um teste específico, rápido ou padronizado para sua detecção⁽⁴²⁾. É bem reconhecido que *Legionella sp* é associada com alta mortalidade e morbidade. Já o curso das infecções por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* é variado⁽⁴³⁾, mas às vezes é

grave^(44,45). Embora muitas PACs por *Mycoplasma* se curem sem tratamento adequado, antibiótico específico resulta em menor morbidade e duração dos sintomas⁽⁴⁶⁾.

Mycoplasma sp é mais freqüentemente identificado em pacientes com < 50 anos e sem comorbidades importantes, enquanto que o *S. pneumoniae* é mais comum em doentes mais idosos ou com doenças associadas^(31,47).

Bacilos gram-negativos raramente causam PAC em indivíduos previamente hígidos. Como são muitas vezes desconsiderados quando isolados do escarro, sua freqüência é, entretanto, subestimada. Um grande estudo recente encontrou que os bacilos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas sp*, causam em torno de 10% das PACs em doentes internados e devem ser considerados na presença de provável aspiração, admissão prévia ao hospital, uso de antibióticos ou corticosteróides prévios e na presença de co-morbidades⁽⁴⁸⁾. Em uma análise de um subgrupo das pneumonias por *P. aeruginosa*, co-morbidade pulmonar e admissão prévia ao hospital foram fatores de maior risco.

PAC por mais de um patógeno pode ocorrer⁽⁴²⁾. Infecções virais podem ser complicadas pelo envolvimento direto do tecido pulmonar ou por infecção bacteriana secundária causada por *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, ou outros patógenos^(49,50). Infecção por *C. pneumoniae* pode também ser seguida por uma infecção secundária por *S. pneumoniae*.

Um estudo de 338 pacientes⁽⁵¹⁾ encontrou que os vírus respiratórios (influenza, parainfluenza, VSR e adenovírus) causaram 18% das PAC, em 9% de maneira isolada. O vírus da influenza foi o mais freqüente. Insuficiência cardíaca congestiva mostrou-se fator de risco.

PAC grave – Ainda não há disponível uma definição de PAC grave que seja universalmente aceita. Ela representa uma condição ameaçadora à vida que necessita tratamento em unidade de terapia intensiva⁽⁵²⁾.

Diversos fatores prognósticos indicam maior mortalidade em PAC, sendo, portanto, indicativos de PAC grave. Mais de 40 preditores correspondentes foram identificados em estudos com análises multivariadas⁽⁵³⁾. Uma metanálise de 122 estudos que investigaram os fatores prognósticos em PACs encontrou 10 preditores independentes

de morte: 1) sexo masculino, 2) *diabetes mellitus*, 3) doença neoplásica, 4) doença neurológica, 5) taquipnéia, 6) hipotensão, 7) hipotermia, 8) leucopenia, 9) bacteremia, 10) infiltrado multilobar⁽⁵⁴⁾.

Os critérios para caracterizar a gravidade da PAC diferem nas várias diretrizes publicadas^(2,55,56). Os critérios de Ewig, validados recentemente e descritos adiante, serão os adotados pela presente Diretriz para identificação desses pacientes⁽⁵⁷⁾.

A apresentação clínica da PAC grave é caracterizada pela presença de insuficiência respiratória, sepsse grave ou choque séptico⁽⁵⁸⁾. Corresponde a 10% dos casos de pneumonia tratados em hospital. A taxa de mortalidade nesse grupo de pacientes é particularmente elevada, variando de 22% a mais de 50%⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Cuidado deve ser tomado para extrapolar dados de várias partes do mundo ao decidir-se por esquema empírico local para PAC grave; existem variações etiológicas especialmente para *S. aureus* e bacilos gram-negativos⁽⁶³⁾.

Oito estudos realizados nos últimos cinco anos avaliaram a etiologia da PAC em 977 pacientes admitidos em UTI^(21,22,33,49,63-66). *S. pneumoniae* foi o agente mais freqüentemente isolado, em torno de 20% dos casos. Outros patógenos freqüentemente identificados, por ordem decrescente, foram os bacilos gram-negativos (10%); *Legionella pneumophila* (7%); *H. influenzae* (6%) e *S. aureus* (5%). Patógenos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* podem esporadicamente causar PAC grave. *Legionella* tem freqüência semelhante à de pacientes internados fora da UTI e não é tão comum como relatado em estudos anteriores, embora deva ser sempre considerada.

Pseudomonas aeruginosa raramente causa PAC grave adquirida na comunidade (3%), mas deve ser considerada principalmente em portadores de bronquiectasias difusas, associadas ou não à fibrose cística, e em portadores de DPOC avançada, tratados previamente com cursos repetidos de antibióticos ou usuários de corticosteróides e em pacientes com internação recente em hospital.

ESTUDOS DIAGNÓSTICOS E COMPLEMENTARES

Em pacientes de baixo risco, tratados em consultório, não há necessidade de nenhum exame, além da radiografia de tórax.

TABELA 1
Patógenos mais comuns em PAC, em ordem decrescente

PAC ambulatoria (leve)	Internados, não em UTI	Internados em UTI (grave)
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	Bacilos -negativos
<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Vírus respiratórios	(Vírus respiratórios)	<i>Legionella sp</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>
	<i>Legionella spp</i>	

Saturação periférica do O₂ e gasometria arterial

Saturação periférica de O₂ (SpO₂) deve ser obtida de rotina, antes do uso eventual de oxigenoterapia. Gasometria arterial deve ser realizada na presença de saturação $\leq 90\%$ ou em casos de pneumonia grave. É essencial registrar a concentração de O₂ inspirado quando destas medidas, para uma interpretação correta. Saturação $\leq 90\%$ com altos fluxos de O₂ (4L/min ou mais) por cateter nasal ou por máscara de Venturi sugere remoção imediata para UTI.

EXAMES COMPLEMENTARES

Sorologia para HIV deve ser feita em qualquer paciente com fator de risco e considerada em qualquer internado com idade entre 15 e 54 anos.

Uréia acima de 50mg% é um forte indicador de gravidade (ver abaixo). O hemograma tem baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pneumonia e na identificação do agente etiológico. Mostra-se útil como critério de gravidade e de resposta terapêutica. Leucopenia (< 4.000 leucócitos/mm³) denota mau prognóstico, independente do agente etiológico. Outros exames, como as dosagens de glicemia, eletrólitos e transaminases, têm pouco valor diagnóstico, mas são úteis na identificação de co-morbidades e como critérios de gravidade, podendo influenciar a decisão para hospitalização. Devem ser solicitados na emergência em pacientes que podem precisar de internação e nos com mais de 65 anos ou com doenças coexistentes.

Estudos recentes⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ sugerem que a medida da proteína C reativa poderia fornecer informações relevantes para diagnóstico, avaliação de gravidade, etiologia e resposta ao tratamento nas

PACs, porém estudos adicionais são necessários para definir seu papel.

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A definição etiológica implicaria menores custos e menor toxicidade, por permitir melhor seleção do agente antimicrobiano, além de potencialmente reduzir a indução de resistência bacteriana. Todavia, a realização de testes que procuram identificar a etiologia não deve retardar o início do tratamento.

Não existem estudos randomizados que demonstrem que a comprovação da etiologia da PAC^(22,71) resulte em menor mortalidade, quando comparada com a evolução dos pacientes com antibioticoterapia empírica adequada instituída precocemente. Em um estudo de pacientes admitidos em UTI, melhor racionalização do tratamento após o isolamento etiológico foi verificada, com menor mortalidade⁽⁷²⁾.

Não é necessário realizar investigações microbiológicas de rotina em cada paciente com PAC. Essas investigações devem ser guiadas pela gravidade da pneumonia, fatores epidemiológicos de risco e resposta ao tratamento. Diagnóstico etiológico tem rendimento diagnóstico imediato muito baixo e é desnecessário em doentes ambulatoriais, pela alta eficácia do tratamento empírico e baixa mortalidade ($< 1\%$). O diagnóstico etiológico tem valor limitado em pacientes internados⁽⁷³⁾, mas deve ser buscado em pacientes com PAC grave. Em casos que não respondem ao tratamento empírico adequado, pesquisas de diversos agentes no escarro, incluindo BAAR e fungos e culturas, devem ser solicitadas.

Escarro

Amostras de escarro devem ser enviadas para bacterioscopia pelo método de gram e cultura em

pacientes internados com PAC, que são capazes de expectorar material purulento e não tenham recebido – ou foram tratados, mas sem melhora com seu emprego – antibiótico prévio. O escarro deve ser rapidamente transportado e processado no laboratório.

Centros capacitados e experientes na avaliação do escarro como instrumento diagnóstico de pneumonias têm papel relevante em estudos de vigilância epidemiológica, incluindo a detecção de resistência do *S. pneumoniae* aos antibióticos usualmente empregados no tratamento.

Limitações: Nem todos os pacientes têm expectoração; a interpretação é observador-dependente; patógenos atípicos não podem ser vistos; a sensibilidade do escarro para pneumococo não é alta⁽⁷⁴⁾. O impacto clínico é pequeno⁽⁷⁵⁾. As culturas de escarro só devem ser valorizadas se há correlação com o patógeno predominante identificado pelo método de gram⁽⁷⁶⁾.

A área de maior purulência deve ser avaliada; devem ser processadas em cultura as amostras que, ao exame direto, mostrem < 10 células epiteliais e > 25 PMNs, em campo de pequeno aumento (x100). A presença de mais de 10 diplococos gram-positivos tem boa especificidade (85-90%) para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica. A presença de muitos cocobacilos pleomórficos, frequentemente dentro do citoplasma de leucócitos, sugere fortemente pneumonia por *H. influenzae*.

Em dois grandes estudos, o exame do escarro foi de auxílio em 32%⁽⁷⁷⁾ e 14%⁽⁷⁸⁾ dos casos de PAC, tendo alta especificidade para pneumonia pneumocócica e por *H. influenzae*. Os resultados não foram influenciados pela gravidade da pneumonia⁽⁷⁸⁾.

Bactérias gram-negativas frequentemente crescem após uso de antibióticos, não devendo ser valorizadas nesta situação.

Além da coloração pelo gram, a pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes, pela técnica de Ziehl-Neelsen, e a pesquisa de fungos devem ser consideradas.

Hemoculturas

Estudos recentes demonstraram que em casos de PAC as hemoculturas falso-positivas são comuns, têm baixo rendimento, especialmente se houve uso de antibiótico prévio, e raramente resultam em mudança de conduta⁽⁷⁹⁻⁸²⁾. A atual Di-

retriz recomenda que a coleta de hemoculturas deve ser reservada a pacientes com PAC grave e àqueles não responsivos ao tratamento⁽⁸³⁾.

Outras técnicas para exames microbiológicos

Um número de testes invasivos para obter espécimes de vias aéreas inferiores, não contaminadas por flora orofaríngea, foi descrito, incluindo aspiração transtraqueal, broncoscopia com cateter protegido e punção pulmonar. Esses procedimentos não são indicados na maioria dos pacientes com PAC, mas são úteis nos não responsivos a tratamento empírico correto e naqueles admitidos em UTI⁽⁸⁴⁾. Entretanto, a punção pulmonar transcutânea é contra-indicada em indivíduos sob ventilação mecânica. Culturas quantitativas de material coletado por broncoscopia (cateter protegido ou lavado broncoalveolar) têm boa sensibilidade e especificidade quando realizadas de acordo com a técnica correta. A broncoscopia acarreta menores riscos aos pacientes em comparação com o aspirado transtraqueal e a punção pulmonar.

A broncoscopia permite ainda a detecção de anormalidades das vias aéreas⁽⁸⁵⁾, coleta de material para pesquisa de diversos agentes e a realização de biópsias transbrônquicas, dados relevantes em não respondedores ao tratamento e que podem também exibir doenças que imitam a PAC⁽⁸⁶⁾.

Tendo em vista a significativa correlação entre o rendimento do aspirado endotraqueal e as amostras broncoscópicas em estudos comparativos em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica^(87,88), justifica-se a utilização do aspirado endotraqueal na investigação nos pacientes com PAC grave admitidos em UTI e intubados, o que pode ser de importância ainda maior para os locais que não dispõem de fibrobroncoscopia diuturnamente. Recomenda-se a utilização de culturas quantitativas, sendo significativas quando o número de colônias situa-se acima de 10⁵ufc/mL^(89,90).

Estudo recente demonstrou como vantagens associadas a essa estratégia o reconhecimento dos agentes etiológicos da PAC grave e a consequente racionalização do tratamento⁽⁷²⁾.

Testes sorológicos

Estes não são úteis na avaliação inicial de pacientes com PAC e não devem ser rotineiramente

solicitados. Contudo, testes sorológicos com amostras tomadas na fase aguda e na convalescença podem ocasionalmente ser úteis para confirmação retrospectiva de uma suspeita diagnóstica e quando número significativo de casos semelhantes surge em uma comunidade (*Legionella* e *Mycoplasma*, que causa surto a cada quatro-cinco anos). Além disso, testes sorológicos devem ser realizados em todos os pacientes com PAC grave e naqueles não responsivos a tratamento empírico adequado.

O diagnóstico de infecção por *C. pneumoniae* é variável, devido à inexistência de um teste-padrão para o diagnóstico. Elevação de quatro vezes no título da IgG ou título único de IgM \geq 1:16, usando microimunofluorescência, é válido para o diagnóstico.

Os métodos convencionais para detecção do *M. pneumoniae* têm limitações. A cultura é demorada e insensível. Os métodos sorológicos, particularmente o teste de fixação do complemento, são muito usados. Ensaio para detecção de IgM são mais sensíveis, mas a resposta pode ser inespecífica ou ausente, particularmente em adultos⁽⁹¹⁾. Além disso, os kits comerciais têm grandes variações de sensibilidade⁽⁹²⁾.

Antígenos urinários

Quando há suspeita de *Legionella* (pacientes com PAC grave, não resposta a betalactâmicos em internados), a pesquisa qualitativa do antígeno urinário é valiosa, sendo positiva em torno de 80% dos pacientes com *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, mas o teste pode permanecer positivo por muitos meses após a infecção aguda⁽⁹³⁾. A especificidade é elevada (> 95%). Considerando-se a simplicidade do método, sua acurácia, a rapidez e o custo competitivo do exame, esse teste deve ser disponível na rotina. A positividade do teste é maior a partir do terceiro dia de sintomas. Um teste negativo em uma etapa mais precoce pode resultar de níveis baixos do antígeno, devendo ser repetido, a critério clínico, alguns dias mais tarde. Cultura para *Legionella* deve ser solicitada em casos de PAC grave ou com suspeita em bases epidemiológicas, na presença do antígeno urinário e sempre que amostras forem obtidas invasivamente.

Teste para detecção de antígeno urinário para pneumococo (*BINAX NOW*) é rápido, simples e

tem maior sensibilidade do que o exame do escarro e as hemoculturas^(37,94). À semelhança da pesquisa para *Legionella*, teste para antígeno urinário para pneumococo deve ser realizado para pacientes com PAC grave⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾. A sensibilidade varia de 50 a 80% e a especificidade é, aproximadamente, de 90%^(37, 94,97-99). A especificidade pode ser mais baixa na população pediátrica, em que a colonização da via aérea superior pelo pneumococo é mais freqüente.

Testes futuros

O maior potencial de utilização da reação em cadeia da polimerase 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. Os métodos são complexos e mais estudos são necessários para estabelecer seu papel na rotina⁽¹⁰⁰⁾.

Os exames gerais e os utilizados para detecção etiológica são mostrados na tabela 2.

GRAVIDADE E LOCAL DE TRATAMENTO

A avaliação da gravidade da doença serve para determinar o local onde o doente será tratado. O estudo mais conhecido é o de Fine *et al.*, que desenvolveram o PSI (*Pneumonia Severity Index*)⁽¹⁰¹⁾. Nesse estudo foram identificadas cinco classes de risco, com base na mortalidade. Classes I, II e III tinham taxas de mortalidade de 0,1%, 0,7% e 2,8%, respectivamente. As classes de risco IV e V tinham as mais altas taxas de mortalidade, de 8,2% e 29,2%, respectivamente. Com bases nesses números os autores sugeriram que os pacientes de classes I a III não necessitariam admissão ao hospital, sendo que alguns Consensos sugeriram tratamento ambulatorial para os pacientes das classes I e II^(2,102). Entretanto, vários estudos recentes demonstraram que muitos pacientes que necessitaram internação por diversas razões (sociais, co-morbidades, falência de tratamento ambulatorial, IRA em pacientes jovens) pertenciam às classes I e II^(57,103-106).

A estratificação proposta por Fine *et al.* é realizada em duas etapas distintas: a Classe I compreende os indivíduos com idade inferior a 50 anos, na ausência de co-morbidades, com sinais vitais normais ou pouco alterados, e sem distúrbios sensoriais (Anexo 1).

TABELA 2
Testes indicados para pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade (PAC)

	Para etiologia	Avaliação
PAC domiciliar	Em geral desnecessários	Apenas radiografia de tórax
PAC Enfermaria/PS	Bacterioscopia pelo método de gram e cultura do escarro* Duas hemoculturas** Primeira amostra para sorologia [§] Testes para detecção de antígenos de pneumococo e <i>Legionella</i> na urina** Toracocentese se derrame pleural significativo	Hemograma, uréia transaminases, glicemia, ionograma SpO ₂ Gasometria arterial se SpO ₂ ≤ 90% Sorologia para HIV (fatores de risco ou idade entre 15 e 54 anos)
PAC em UTI	Todos os acima e broncoscopia ou aspirado traqueal na intubação, com culturas quantitativas ^{§§}	Todos os acima e monitorização ventilatória hemodinâmica e de trocas gasosas

* Com escarro purulento, na ausência de antibioticoterapia prévia ou falha desta.

** Doentes mais graves ou sem resposta a tratamento.

§ Na suspeita específica, em surtos ou para estudos epidemiológicos. Amostras para *M. pneumoniae*, *Chlamydo-phila* e vírus respiratórios (gripe A e B, parainfluenzae 1,2,3, vírus sincicial respiratório e adenovírus).

§§ Solicitar cultura para *Legionella* em adição às culturas usuais.

Os indivíduos não alocados na Classe I passam, automaticamente, às classes II-V. A tabulação de pontos obedece a três variáveis demográficas (idade, sexo e local de habitação – “asilos para idosos”), cinco co-morbidades, cinco alterações de exame físico e sete anormalidades laboratoriais e/ou radiológicas (Anexo 2).

Outra regra preditiva foi proposta por Lim *et al.* em 2001⁽³²⁾ e posteriormente incorporada ao Consenso Britânico sobre PAC⁽¹⁰⁷⁾. Essa regra baseia-se em quatro fatores simples (CURB-C = confusão mental; U = uréia elevada (> 50mg/dL); R = *respiratory rate*, fr ≥ 30cpm; B = *Blood pressure*, hipotensão arterial (PAS < 90mmHg e/ou PAD ≤ 60mmHg). Um ponto para cada fator presente é dado.

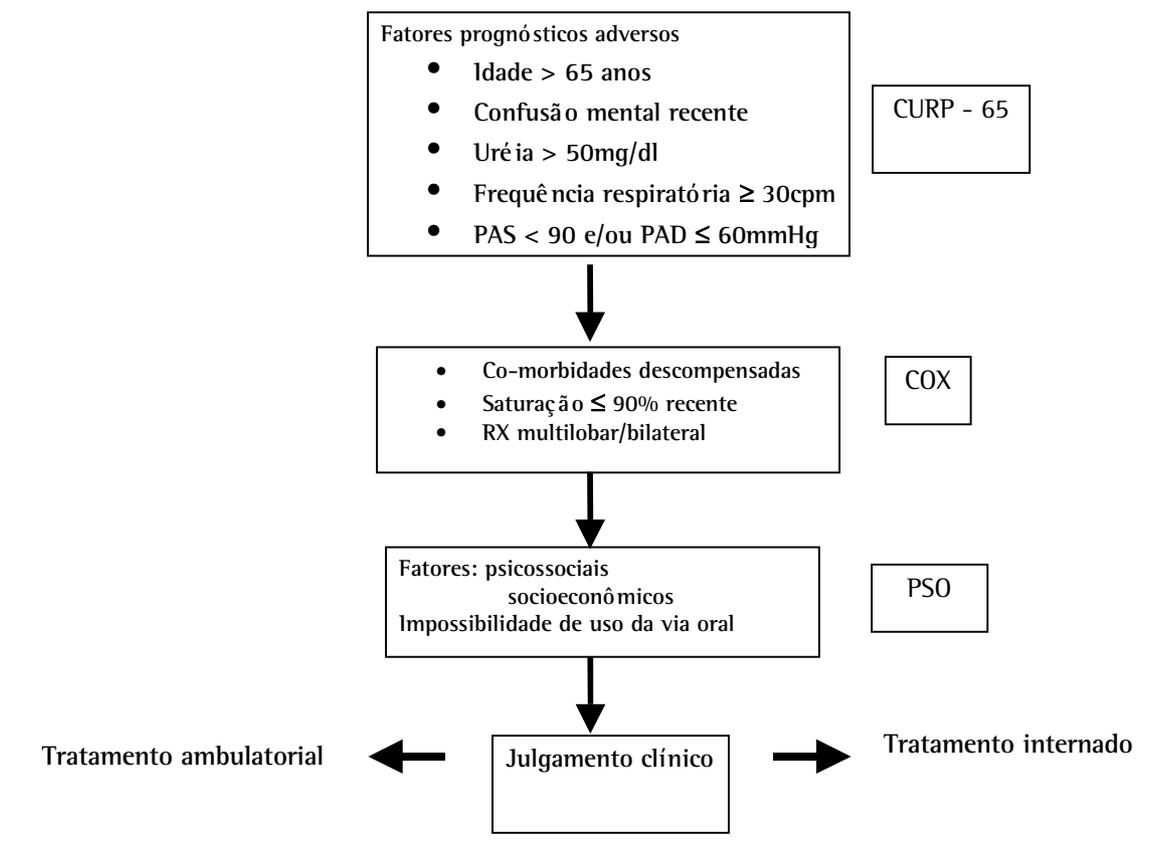
Posteriormente, a idade > 65 anos foi incorporada ao escore, que foi validado⁽¹⁰⁸⁾ e incorporado às normas de atualização do Consenso Britânico sobre PAC⁽⁵⁶⁾.

Um escore de seis pontos (CURB-65) baseado na informação disponível na avaliação inicial no pronto-socorro permite estratificar os doentes de acordo com risco crescente de mortalidade (escore 0, 0,7%; escore 1, 3,2%; escore 2, 13%; escore 3,

17%; escore 4, 41,5%; e escore 5, 57%). Um padrão semelhante de gravidade crescente foi observado quando apenas os parâmetros clínicos foram considerados (CRB-65), resultando em um escore de cinco pontos (risco de mortalidade para cada escore: escore 0, 1,2%; escore 1, 5,3%; escore 2, 12,2%; escore 3, 32,9%; escore 4, 18,2%). Pacientes com escore de zero ou de um, se apenas a idade pontuar, podem ser tratados em domicílio. Pacientes com escores maiores devem ser internados.

O critério BTS modificado (CURP-65), por ser mais simples, é o proposto para adoção na presente Diretriz. Numa segunda etapa recomendase a avaliação de co-morbidades descompensadas que podem ditar a necessidade de internação, tais como DPOC, alcoolismo, diabetes, insuficiência cardíaca, neoplasias, insuficiência renal, hepáticas e outras e a extensão da pneumonia, medida pela radiografia de tórax e pelo efeito na oxigenação arterial. Finalmente, fatores psicossociais devem ser considerados. Todos esses fatores devem ser sistematicamente avaliados inicialmente em casos de PAC, com o intuito de definir claramente o local de tratamento, mas a decisão clínica é soberana (Tabela 3).

TABELA 3
Critérios de gravidade e internação na PAC



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 *et al.*⁽¹⁰⁹⁾ são os mais utilizados e devem ser seguidos para definir PAC grave (Tabela 4). Recomenda-se a **admissão na UTI**, quando presentes, pelo menos, dois dos três critérios menores ou pelo menos um dos dois critérios maiores.

Em um estudo recente⁽⁵⁷⁾ as diversas regras preditivas e índices de gravidade foram comparados quanto à capacidade de prever necessidade de internação em UTI, em 731 pacientes com PAC, concluindo-se que a regra proposta por Ewig *et al.* permanece a de escolha. Nesse mesmo estudo o PSI e o CURB tiveram o mesmo desempenho para prever a boa evolução em pacientes de baixo risco.

TABELA 4
Critérios para definição de PAC grave⁽¹⁰⁹⁾

Critérios maiores	Critérios menores
Necessidade de ventilação mecânica	PaO ₂ /FIO ₂ < 250
Choque séptico	Envolvimento de mais de um lobo
	Pressão arterial sistólica < 90mmHg
	Pressão arterial diastólica < 60mmHg

TRATAMENTO

Para a presente Diretriz foram feitas metanálises comparando-se os tratamentos com antimicrobianos disponíveis no mercado brasileiro para o tratamento da PAC (Rocha R. *et al.* Dados a serem publicados (Anexo 3). Para tal, uma exaustiva busca na literatura, baseada em estratégia sugerida pela fundação Cochrane, foi realizada. Os estudos foram separados de acordo com o local de tratamento.

Três estudos em PAC ambulatorial foram incluídos⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾, totalizando 1.007 pacientes. Em apenas um⁽¹¹⁰⁾ se comparou um macrolídeo x betalactâmico, sendo as falhas terapêuticas de 14 e 21%, respectivamente ($p = 0,06$, NNT = 14, isto é, haveria uma falha terapêutica a mais em cada 14 casos tratados com betalactâmico em comparação com o tratamento com um macrolídeo). Os outros estudos compararam macrolídeos e quinolonas, não havendo diferença entre os grupos.

Em pacientes internados, dois estudos compararam quinolonas contra betalactâmicos^(113,114), totalizando 827 pacientes. Falhas terapêuticas ocorreram em 16% no grupo tratado com quinolonas e 22% no grupo betalactâmico ($p = 0,03$, NNT = 17). Três estudos compararam quinolonas contra betalactâmicos associados a macrolídeos⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,31$).

Em vários estudos, pacientes que poderiam ser tratados em regime ambulatorial foram internados e, portanto, poderiam ser estudados separadamente. Quatro estudos compararam betalactâmicos com quinolonas^(113,114,118,119); 1.739 pacientes foram incluídos. A taxa de falhas no grupo betalactâmicos foi de 17,6% e no grupo tratado com quinolonas, de 11,8% ($p = 0,0007$, NNT = 17).

RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência do *S. pneumoniae* à penicilina é uma preocupação universal⁽¹²⁰⁾. As grandes variações regionais devem ser consideradas para seleção dos esquemas de tratamento das PACs. A resistência do pneumococo à penicilina é caracterizada nos estudos de sensibilidade se o MIC (concentração inibitória mínima) se situa acima de 0,06mg/ml. MIC ≥ 2 mg/ml caracteriza alta resistência e níveis entre 0,06 e 2mg/ml, resistência intermediária⁽¹²¹⁾. O *Centers for Disease Control* (CDC), entretanto, sugere que, em casos de pneu-

monia, sejam considerados pneumococos resistentes aqueles com MICs acima de 1mg/ml; altamente resistentes seriam os com MIC de 4mg/ml ou mais e resistentes intermediários aqueles com MIC de 2mg/ml⁽¹²²⁾. Os pneumococos com MICs ≤ 1 mg/ml seriam sensíveis. Essa diferença deve-se a que os MICs iniciais foram propostos para pneumococos isolados em meningite, em que a penetração da penicilina é menor. Isso explica a dissociação entre resistência *in vitro* do *S. pneumoniae* e a boa resposta *in vivo* ao tratamento com penicilina e derivados⁽¹²⁰⁾.

Quatro estudos recentes, incluindo dados até 2002, relataram a sensibilidade dos agentes etiológicos comuns de PAC, no Brasil⁽¹²³⁻¹²⁶⁾. Todos utilizaram os pontos de corte inicialmente acima assinalados. Alta resistência do pneumococo foi relatada entre 2 e 8%. Resistência intermediária variou entre 18 e 28%. De maneira interessante, embora a resistência do *S. pneumoniae* independa da produção de betalactamase, demonstrouse resistência do pneumococo à amoxicilina-clavulanato em apenas 1,3% das cepas isoladas em um estudo na América Latina, em que mais de 50% exibiram resistência intermediária ou alta⁽¹²⁴⁾.

No estudo mais recente, englobando os anos de 2001 e 2002, as taxas de resistência do *S. pneumoniae* para outras drogas foi de 9,5% para azitromicina e claritromicina, 33,7% para sulfametoxazol-trimetoprim e 11,7% para cefuroxima. Todos os pneumococos isolados eram sensíveis a levofloxacino, ceftriaxona e vancomicina. Para *H. influenzae*, a produção de betalactamase foi de 14,7%. Houve aumento da resistência à ampicilina nos últimos anos, assim como para claritromicina, e manteve-se elevada para sulfametoxazol-trimetoprim (42,8%). Todos os isolados eram sensíveis a azitromicina, ceftriaxona, levofloxacino e cefuroxima⁽¹²⁵⁾.

ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA PAC

1. Pacientes não internados

Estudos orientando o tratamento antibiótico em pacientes ambulatoriais são insuficientes para recomendação baseada em evidências. Somente três estudos randomizados, controlados, foram realizados em pacientes não internados, envolvendo 622 pacientes com idade acima de 12 anos com diagnóstico de PAC. Desses três estudos, dois comparavam fármacos de classes iguais (claritromici-

na e eritromicina) e outro comparou uma quinolona (esparfloxacin) a um macrolídeo (claritromicina). Não houve diferença significativa na eficácia dos antibióticos nesses estudos⁽¹²⁷⁾.

As decisões relacionadas à terapia específica são guiadas por várias considerações, como espectro de atividade, farmacocinética, eficácia, perfil de segurança, custo e se um agente microbiano específico é isolado⁽¹²⁸⁾.

Os pacientes com PAC sem necessidade de internação são tratados empiricamente, sendo a seleção de um regime antimicrobiano específico baseada no patógeno mais provável. Os patógenos mais comuns associados com PAC ambulatorial são *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *H. influenzae*. Os antibióticos geralmente considerados efetivos para esses patógenos incluem: os macrolídeos e as fluoroquinolonas respiratórias. Os antibióticos betalactâmicos (penicilina e cefalosporinas) são efetivos contra a maioria dos isolados de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, mas não são clinicamente efetivos para os patógenos atípicos⁽¹²⁸⁾.

Macrolídeo é recomendado como monoterapia para tratamento de pacientes ambulatoriais previamente saudáveis. Azitromicina, claritromicina e telitromicina são ativos contra a maioria dos patógenos, incluindo agentes atípicos. Azitromicina e claritromicina são mais bem toleradas e podem ser utilizadas por tomada única diária⁽¹²⁸⁾. A vantagem da telitromicina sobre os demais macrolídeos é marginal, já que a resistência do pneumococo à penicilina e aos outros macrolídeos é destituída de relevância clínica no Brasil.

Macrolídeo mais um betalactâmico ou fluoroquinolona sozinha são recomendados para tratamento inicial empírico de pacientes com doenças associadas, tais como DPOC, diabetes, nefropatia crônica, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias malignas, que não preenchem critérios para internação. Betalactâmico com inibidor de betalactamase deve ser preferido para pacientes com suspeita de aspiração e infecção por anaeróbios. No caso de alergia à penicilina, utilizar clindamicina^(129,130).

Um betalactâmico ou uma fluoroquinolona respiratória deve ser utilizado em pacientes com influenza e PAC por superinfecção bacteriana, para cobertura contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e eventualmente *S. aureus*⁽¹²⁹⁾.

A via de administração do antibiótico para esses pacientes é a oral.

A duração do tratamento, geralmente, é baseada no patógeno isolado, resposta ao tratamento, doenças associadas e complicações. Em geral, recomenda-se que pneumonias por *S. pneumoniae* sejam tratadas até que o paciente se torne afebril por 72 horas; *C. pneumoniae* por 7-14 dias; *Legionella* por 10-21 dias e patógenos que causam necrose por duas semanas ou mais. O tempo de duração do tratamento para pneumonia por *Mycoplasma* é incerto⁽¹²⁹⁾.

Estudos clínicos randomizados com fluoroquinolonas respiratórias e macrolídeos novos têm mostrado desfechos favoráveis com cinco dias de tratamento^(131,132). Se o paciente tornar-se afebril após 48-72 horas, o tratamento com esses agentes poderá ser encurtado para cinco dias. Do contrário, o tratamento deverá estender-se por 7-10 dias.

2. Pacientes internados

A terapia empírica de pacientes internados com PAC é orientada pelo patógeno provável após classificação pela gravidade da doença, presença ou ausência de doenças cardiopulmonares ou fatores modificadores específicos. Se houver isolamento do patógeno, a terapia deve ser direcionada⁽¹³³⁾, como mostrado na Tabela 5.

Estudos retrospectivos de grande número de pacientes internados mostraram que, quando a terapia inclui um macrolídeo ou uma quinolona, os desfechos, incluindo mortalidade e duração de internação, são mais favoráveis, quando comparados com os observados em pacientes tratados apenas com betalactâmicos⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾.

Outros estudos retrospectivos demonstraram que a combinação de dois antibióticos eficazes reduz a mortalidade na pneumonia pneumocócica bacterêmica, em comparação com a monoterapia⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾.

Os pacientes internados devem receber tratamento antibiótico correto e o mais rápido possível. Em pacientes com PAC grave, a melhora da sobrevivência ocorre se a terapia inicial é acurada e conduz a resposta clínica rápida⁽⁶⁰⁾. A primeira dose de antibiótico deve ser administrada no prazo máximo de quatro⁽¹⁴¹⁾ horas após a chegada ao hospital, de modo que o início do tratamento não deve ser retardado. Anteriormente, o tempo sugerido era de oito horas⁽¹⁴²⁾.

TABELA 5
Tratamento específico para agentes da PAC⁽¹³³⁾

Agente	Antimicrobiano
<i>S. pneumoniae</i> sensível	Amoxicilina, cefalosporinas ou macrolídeo
Resistência intermediária	Amoxicilina 500mg 3x/dia ou cefuroxima 500mg 2x/dia
Altamente resistente	Cefotaxima 1g IV 8/8h, ceftriaxona 2g IV/dia, penicilina G 2 milhões 4/4h ou fluoroquinolona respiratória
<i>H. influenzae</i>	Cefalosporinas 3ª, 4ª geração ou betalactâmico/inibidor betalactamase
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Macrolídeo
<i>Legionella sp</i>	Macrolídeo +/- rifampicina ou fluoroquinolona
<i>S. aureus</i> -sensível à oxacilina	Oxacilina
Resistentes à oxacilina	Vancomicina
Bacilos entéricos - negativos	Cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração +/- aminoglicosídeo ou fluoroquinolona*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Betalactâmico antipseudomonas** + ciprofloxacina ou aminoglicosídeo
Anaeróbios	Betalactâmico/inibidor de betalactamase ou clindamicina

* Gatifloxacino, levofloxacina ou moxifloxacino

** Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem ou meropenem

2.1. Tratamento em pacientes internados em enfermarias

Embora alguns estudos, englobados em uma metanálise recente⁽¹⁴³⁾, tenham demonstrado equivalência entre os antibióticos orais e intravenosos em pacientes com PAC internados, os pacientes selecionados tinham pneumonias menos graves, de modo que mais estudos são necessários para definição desta relevante questão. O tratamento, portanto, em pacientes internados deve ser feito com antibióticos dados por via parenteral.

Um macrolídeo como azitromicina ou claritromicina associado a um betalactâmico como cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam ou uma fluoroquinolona respiratória isolada (gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) devem ser prescritos para pacientes sem uso recente de antibióticos. Para pacientes que tomaram antibióticos previamente, o regime a ser escolhido dependerá do antibiótico recentemente usado⁽¹²⁹⁾.

2.2. Tratamento de pacientes internados em unidades de terapia intensiva

O tratamento de pacientes sem fatores de risco com PAC grave, sem risco para etiologia por pseudomonas, é semelhante ao sugerido para os tratados em enfermarias, isto é, um betalactâmico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, ertapenem) mais um macrolídeo novo ou uma fluoroquinolona respiratória.

Pseudomonas aeruginosa raramente causa PAC grave adquirida na comunidade (3%), porém, na presença de fatores de risco (ver etiologia), tratamento com agentes antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, ou cefepima) mais ciprofloxacina ou agente antipseudomonas mais um aminoglicosídeo mais uma fluoroquinolona respiratória ou um macrolídeo deve ser prescrito. O risco de lesão renal com o uso de aminoglicosídeos situa-se entre 10 e 20%⁽¹⁴⁴⁾.

TABELA 6
Tratamento empírico em PAC para adultos imunocompetentes⁽¹²²⁾

Local de tratamento	Recomendação terapêutica
Paciente ambulatorial Previamente sadio Sem terapia prévia	Macrolídeo: azitromicina 500mg VO 1x/dia-5 dias*, ou claritromicina 500mg VO 12/12h 7-10 dias, ou telitromicina 800mg VO 1x, 5 dias*
Terapia antibiótico recente ou Doenças associadas (DPOC, DM, ICC, neoplasia) Contra-indicação para fluoroquinolona Suspeita de aspiração	Fluroquinolona respiratória: Levofloxacino 500mg VO 1x/dia 7 dias, ou gatifloxacino 400mg VO 1x/dia 7 dias, moxifloxacino 400mg VO 1x/dia 7 dias Betalactâmico + macrolídeo: cefuroxima 500mg VO 2x/dia + macrolídeo ou amoxicilina 500mg VO 8/8h + macrolídeo Betalactâmico mais inibidor de betalactamase (ex.: amoxicilina-clavulanato 1g VO 12/12h) ou clindamicina 600mg VO 6/6h
Influenza + superinfecção bacteriana	Betalactâmico ou fluoroquinolona respiratória
Paciente internado Enfermaria Sem terapia prévia	Fluroquinolona respiratória: Levofloxacino 500mg IV 1x/dia ou gatifloxacino 400mg IV 1x/dia, ou moxifloxacino 400mg IV 1x/dia OU Betalactâmico + macrolídeo: Ceftriaxona 2g IV/dia + claritromicina 500mg IV 12/12h ou + Azitromicina 500mg IV 1x/dia
Terapia antibiótico recente	Semelhante, a depender da terapia prévia
UTI – Sem risco de <i>P. aeruginosa</i>	Betalactâmico + macrolídeo ou fluoroquinolona: Ceftriaxona 2g IV/dia + claritromicina 500mg 2x/dia ou + Levofloxacino 500mg/dia ou gatifloxacino 400mg IV 1x/dia ou moxifloxacino 400mg IV 1x/dia
UTI – Com risco de <i>P. aeruginosa</i>	Agente antipseudomonas + ciprofloxacina ou agente antipseudomonas + aminoglicosídeo + fluoroquinolona ou macrolídeo: ceftazidima 1-2g IV 8/8h, ou cefepima 2g IV 12/12h ou piperacilina-tazobactam 4,5g IV 8/8h, ou imipenem 500mg IV 6/6h, ou meropenem 1g IV 6/6h + ciprofloxacina 400mg IV 12/12h + claritromicina 500mg IV 12/12h ou ceftazidima 1-2g IV 8/8h, ou cefepima 2g IV 12/12h ou piperacilina-tazobactam 4,5g IV 8/8h, ou imipenem 500mg IV 6/6h, ou meropenem 1g IV 6/6h + **amicacina 500mg IV 2x + levofloxacino 500mg 1x/dia

* Na presença de resposta evidente após 48-72 horas.

** Evitar em idosos e insuficiência renal.

Pacientes com fatores de risco para pseudomonas e alergia a betalactâmicos podem ser tratados com aztreonam mais levofloxacino, ou gatifloxacino ou moxifloxacino com ou sem aminoglicosídeos.

CRITÉRIOS DE MUDANÇA PARA TRATAMENTO ORAL E ALTA

As taxas de morte, readmissão e demora no retorno às atividades normais em 30 dias são substanciais entre os pacientes com PAC que tinham

instabilidade na alta⁽¹⁴⁵⁾. A identificação adequada dos pacientes para troca do antibiótico de intravenoso para via oral seguida de alta hospitalar não deverá afetar a evolução e deve minimizar a duração da internação e os custos do tratamento.

Diversos estudos avaliaram os critérios para mudança do tratamento antimicrobiano de parenteral para oral em portadores de PAC internados e suas conseqüências⁽¹⁴⁶⁻¹⁵⁰⁾.

Os pacientes deverão ser avaliados para essa troca quando houver evidência de melhora clíni-

ca, o que ocorre, normalmente, por volta do terceiro dia após o início do tratamento⁽¹⁴⁷⁾. Entretanto, o tempo necessário para o paciente com PAC mostrar evidência de melhora clínica e tornar-se um candidato à troca de antibiótico de intravenoso para via oral depende de diversos fatores, tais como, seleção do regime antibiótico empírico, imunocompetência do hospedeiro e a virulência do agente etiológico, fatores estes que influenciam clinicamente a gravidade da doença.

Na avaliação do paciente candidato à troca da via de administração do antibiótico, alguns fatores deverão ser avaliados. Os pacientes internados que tenham suas condições clínicas deterioradas enquanto recebem antibióticos intravenosos não são candidatos à troca de tratamento intravenoso para via oral; entre os pacientes que respondem a antibiótico intravenoso, um subgrupo de pacientes terá uma resposta clínica mais lenta e, portanto, também não serão candidatos à troca da medicação para via oral; pode haver ainda melhora das achados relacionados à pneumonia nos três primeiros dias, mas não há melhora das condições associadas.

Os fatores considerados de instabilidade em 24 horas previamente à alta são: temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca ≥ 100 batimentos por minuto, frequência respiratória > 24 cpm, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, saturação de oxigênio $< 90\%$, incapacidade para manter a via oral e estado mental anormal.

O paciente não deve ter mais de um desses fatores (a não ser que represente seu estado basal)⁽¹⁴⁷⁾. Os achados sugeridos por Fine *et al.*⁽¹⁵⁰⁾ para conversão do tratamento parenteral para oral e para alta de pacientes com PAC são mostrados na Tabela 7.

A duração do tratamento para pacientes internados em hospital é de uma a duas semanas. A depender do esquema antibiótico utilizado e condições clínicas do paciente, há possibilidade de tratamento em tempo menor⁽¹⁵¹⁾.

A resolução clínica de PAC costuma ser rápida, mas a melhora radiológica é mais lenta. O tempo para resolução dos infiltrados radiológicos costuma variar com agente etiológico, com as condições do hospedeiro e com a extensão inicial da pneumonia. Pode variar de duas a três semanas em indivíduos previamente hígidos⁽¹⁵⁾. A resolução radiológica é mais lenta em pacientes idosos com doenças associadas, bacteremia, envolvimento multilobar, pneumonia por bacilo gram-negativo entérico. O tempo para resolução pode variar de três a 12 semanas em pacientes idosos⁽¹⁵²⁾.

FALHA TERAPÊUTICA

Todos os pacientes com PAC deverão ser reavaliados para falha terapêutica, mesmo aqueles que farão o tratamento ambulatorial⁽¹²⁸⁾. Falha

TABELA 7
Orientação para conversão de terapia antibiótica de intravenosa para via oral e alta hospitalar⁽¹⁵⁰⁾

Abordagem da estabilidade para conversão do antibiótico de intravenoso para via oral	Abordagem da estabilidade para alta hospitalar
Recomendação quando o paciente apresentar os seguintes critérios: a) deglutição adequada para comprimidos, cápsulas, ou líquidos b) sinais vitais estáveis por mais de 24 horas - temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$ - frequência cardíaca ≤ 100 bpm - frequência respiratória ≤ 24 irpm Pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg	Recomendação para alta quando o paciente apresentar os seguintes critérios: a) critério para conversão do antibiótico para via oral b) estado mental basal c) nenhuma evidência de anormalidade aguda na doença de base ou laboratorial que necessite continuar internado* d) oxigenação adequada em ar ambiente ou menos de 2L/minuto de oxigênio ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg ou saturação de oxigênio $> 92\%$), e a basal para pacientes com hipoxemia crônica

* razões para continuar internado:

Transferência para unidade coronariana ou de terapia intensiva;
 Insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, arritmia com hipotensão arterial, parada cardiorrespiratória, hemorragia gastrointestinal, convulsões, exacerbação da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica com necessidade de corticosteróide intravenoso, hemoptise, insuficiência renal aguda, retenção urinária necessitando intervenção cirúrgica e procedimento cirúrgico.

terapêutica pode ser precoce ou tardia. Falha precoce é definida como ausência de resposta ou piora do quadro clínico e radiológico em 48-72 horas⁽¹⁵³⁾. Falência tardia é caracterizada por piora após 72 horas^(154,155).

Caso os achados clínicos do paciente não mostrem melhora ou revelem sinais de deterioração após o início do tratamento empírico, algumas causas devem ser consideradas. Se o paciente está clinicamente estável no terceiro dia e os fatores do hospedeiro relacionados à demora na resposta estão presentes, pode-se continuar o antibiótico. Ajustar se culturas positivas forem disponíveis. Se o paciente não tem explicação para uma resposta demorada ou há deterioração clínica, deve-se tentar identificar uma causa tratável. As etiologias mais comuns para deterioração clínica dividem-se em quatro categorias.

1. Seleção antimicrobiana inadequada

O microrganismo pode ser resistente à droga usada no regime empírico inicial, ou não ser coberto pelo esquema antibiótico. Deve-se considerar possível resistência na presença de fatores associados a *S. pneumoniae* resistente, ou que possam sugerir a presença de *Pseudomonas aeruginosa* ou *S. aureus*. Sempre checar as culturas realizadas para ajuste das drogas. A infecção pode ser causada por um agente viral e não será responsiva a nenhum esquema antibiótico⁽¹⁵⁴⁾.

2. Patógenos não usuais

O paciente pode ter PAC causada por um organismo não usual. Considerar essa possibilidade quando há persistência dos sinais clínicos e radiológicos. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose, micobacteriose atípica, fungos endêmicos, *Pneumocystis*. Muitas vezes, o paciente apresenta uma pneumonia que parece melhorar (sobretudo se em uso de quinolona ou claritromicina) e depois deteriora; nesse caso, deve-se considerar tuberculose, nocardiose, bem como se devem verificar fatores de imunossupressão, como infecção por HIV ou uso de corticosteróides e a presença de colagenoses^(154,156). Rever a história do paciente e atentar para fatores epidemiológicos, tais como viagens recentes, exposição a animais, enchentes e contato com ratos, que poderiam sugerir histoplasmose, leptospirose, hantavírose, psitacose e o uso de drogas, que pode resultar em infiltrado pulmonar e febre^(154,157).

3. Complicações

Um paciente com pneumonia pode apresentar complicações extrapulmonares. Aproximadamente 10% dos pacientes com pneumonia pneumocócica bacterêmica podem ter infecções a distância que incluem meningite, artrite, endocardite, pericardite, peritonite e empiema^(154,158). Pensando em empiema, todo paciente com resposta inadequada à terapia deve repetir a radiografia e realizar tomografia ou ultra-sonografia de tórax; qualquer líquido pleural deverá ser puncionado para análise com cultura, contagem de células e exames bioquímicos. A tomografia de tórax também poderá auxiliar no diagnóstico de abscesso pulmonar e tromboembolismo. Considerar coleta de líquor e ecocardiograma para afastar meningite ou endocardite. Se o paciente desenvolve sepse com falência de múltiplos órgãos, o quadro clínico e radiológico piora em função da síndrome do desconforto respiratório do adulto. Pneumonia nosocomial pode sobrepor-se à PAC e resultar em nova piora clínica^(145,159).

4. Doenças não infecciosas

As doenças não infecciosas podem imitar pneumonia. Estas incluem embolia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, carcinoma bronquioloalveolar, linfoma, hemorragia intrapulmonar, doenças inflamatórias do pulmão como bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, granulomatose de Wegener, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial aguda, pneumonias eosinofílicas e doença pulmonar induzida por fármacos^(154,157).

Avaliação e testes para pacientes com falha terapêutica

A investigação microbiológica deve ser iniciada com testes não invasivos, como exame do escarro com colorações especiais para *M. tuberculosis*, *Nocardia sp*, *Pneumocystis*; antígenos urinários para pesquisa de *S. pneumoniae* e *Legionella sp*; culturas de sangue, sorologias para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella sp* e fungos⁽¹⁶⁰⁾.

Os exames invasivos na avaliação de pacientes com falha terapêutica incluem aspirado endotraqueal, broncoscopia para coleta de lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica, escovado protegido e biópsia pulmonar aberta⁽¹⁶⁰⁾.

O aspirado endotraqueal pode ser realizado em locais onde não há disponibilidade de fibrobroncoscopia. Ele fornece informações sobre patógenos incomuns. A cultura do material obtido deve ser também avaliada para agentes resistentes⁽¹⁵⁴⁾.

A broncoscopia deve ser considerada para remoção de secreções, diagnóstico de anormalidades da árvore brônquica (tumores, corpo estranho, distorções adquiridas), obtenção de amostras para análise microbiológica para diagnóstico de agentes bacterianos, micobactérias e fungos, para análise da celularidade do lavado broncoalveolar e, ocasionalmente, para obtenção de amostras de biópsia transbrônquica⁽¹⁶¹⁾.

Lavado broncoalveolar (LBA) e escovado protegido são recomendados antes da troca de antibióticos para que não se impeça o isolamento de microrganismos incomuns ou resistentes. A análise da celularidade do LBA auxilia com informações para diagnóstico diferencial. O predomínio de neutrófilos é sugestivo de doença infecciosa; a presença de mais 20% de eosinófilos sugere pneumonia eosinofílica, infecção por fungo, drogas e infecção por parasitas. A presença de sangue ou mais de 20% de macrófagos fagocitando hemossiderina sugere hemorragia pulmonar, cuja causa pode ser pesquisada com outros testes, como pesquisa de auto-anticorpos, ANCAp e ANCAc, anticorpos contra membrana basal, biópsia trans-

brônquica ou pulmonar e medidas de função renal; o aumento de linfócitos pode ser visto em pneumonite de hipersensibilidade e sarcoidose⁽¹⁶⁰⁾.

O rendimento diagnóstico da biópsia transbrônquica (BTB) em pacientes com falha terapêutica não está bem estabelecido e depende das etiologias suspeitas⁽¹⁶⁰⁾. Estudos recentes em pacientes em ventilação mecânica e com infiltrado pulmonar têm mostrado rendimento e segurança com a combinação de LBA e BTB. O diagnóstico correto pode ser feito em pacientes graves com necessidade de diagnóstico rápido e com essa combinação pode-se ganhar tempo; o rendimento diagnóstico, histologicamente, equipara-se ao da biópsia pulmonar aberta. Essa combinação não é recomendada em pacientes com SDRA tardia, devido à elevada morbidade (36,4%)⁽¹⁶²⁾.

Biópsia pulmonar aberta está indicada quando todos os outros métodos diagnósticos foram esgotados ou, independentemente da realização de procedimentos não-invasivos, quando a insuficiência respiratória progride rapidamente. Alguns autores referem que essa técnica raramente altera o prognóstico⁽¹⁶⁰⁾, porém, entre nós, Santos *et al.* obtiveram diagnóstico em nove de 16 pacientes com falência terapêutica, utilizando-se de biópsia pulmonar aberta⁽¹⁵⁷⁾.

Abordagem em casos de falência é mostrada na Figura 1.

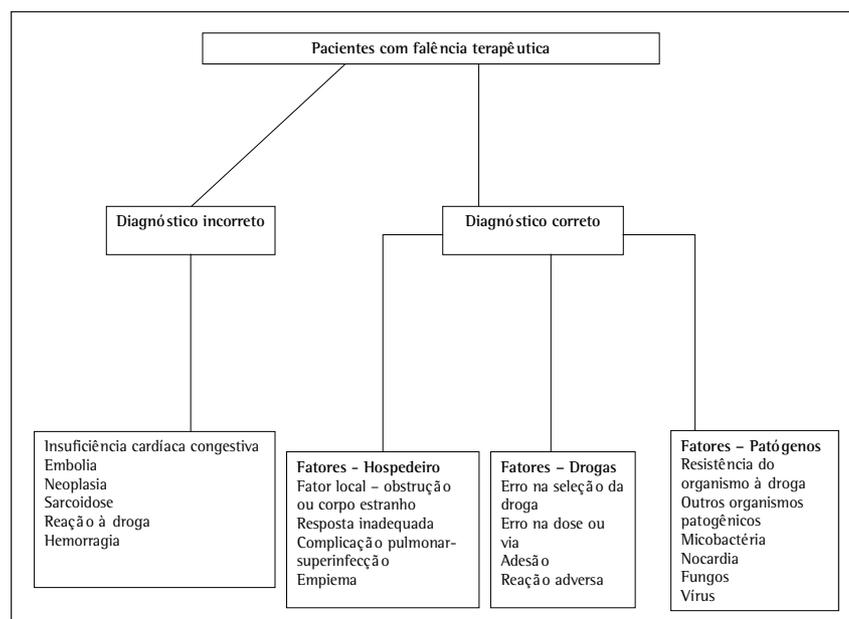


Figura 1 – Fatores a serem considerados quando ocorre falência terapêutica⁽¹⁶³⁾

PROFILAXIA: VACINAS

Durante epidemias de influenza, ocorre um aumento na frequência de pneumonia primária por influenza e pneumonia bacteriana complicando os casos de influenza. A vacina de influenza é efetiva em limitar a gravidade da doença causada pelo vírus influenza. Uma revisão de 20 estudos envolvendo 30.429 adultos entre 14 e 60 anos mostrou que a vacinação reduziu sorologicamente casos confirmados de influenza A, mas foi menos efetiva em reduzir a influenza-doença⁽¹⁶⁴⁾.

A vacina de pneumococo previne pneumonia pneumocócica em adultos jovens. A eficácia da vacina tende a declinar com a idade e em pacientes imunocomprometidos. Uma metanálise avaliou 14 estudos controlados envolvendo 48.837 pacientes e mostrou que a vacina polissacarídica contra pneumococo preveniu pneumonia pneumocócica definitiva em 71%, pneumonia pneumocócica presuntiva em 40% e mortalidade devida à pneumonia em 32%. O benefício foi menor em um subgrupo de 7.907 pacientes com idade maior que 55 anos⁽¹⁶⁵⁾. Uma metanálise mostrou um efeito protetor menor ou nenhum efeito em pacientes idosos e grupos de alto risco⁽¹⁶⁶⁾.

Não há contra-indicação para o uso de vacina pneumocócica e vacina de influenza após um episódio de PAC. Em estudos onde foram administrados simultaneamente, houve redução na necessidade de internação por influenza, pneumonia e doença pneumocócica invasiva⁽¹⁶⁷⁾.

REFERÊNCIAS

- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Mabie M, Wunderink RG. Use and limitations of clinical and radiologic diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18:72-9.
- McFadden JP, Price RC, Eastwood HD, Briggs RS. Raised respiratory rate in elderly patients: a valuable physical sign. *Br Med J* 1982;284:626-7.
- Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Atypical manifestations of pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1991;12:319-36.
- Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
- 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;156:1908-14.
- Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.
- 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.
- Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology* 1977;124:607-12.
- 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.
- Syrjala H, Broas M, Suramo I, et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27:358-63.
- Beall DP, Scott WW Jr, Kuhlman JE, et al. Utilization of computed tomography in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Md Med J* 1998;47:182-7.
- Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:630-5.
- Sarosi GA. 'Atypical pneumonia'. Why this term may be better left unsaid. *Postgrad Med* 1999;105:131-2, 135-8.
- Gleason PP. The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002;22:2S-11S.
- Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of Legionella with pneumococcal and Mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81:133-9.
- 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;44:1031-5.
- Marric 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;101:508-15.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
- Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000;118:1344-54.
- Ruiz A, Falguera M, Sacristan O, et al. Community-acquired pneumonia: usefulness of clinical presentation in the selection of antibiotic treatment. *Med Clin (Barc)* 2002;119:641-3.
- Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001;120:1049-53.
- Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify Legionella pneumonia. *Chest* 2001;120:1064-71.
- Fernandez-Sabe N, Roson B, Carratala J, et al. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis* 2003;37:483-9.

27. 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.
28. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine* 2001; 80:75-87.
29. Beovic B, Bonac B, Kese D, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:584-91.
30. Lagerstrom F, Bader M, Foldevi M, et al. Microbiological etiology in clinically diagnosed community-acquired pneumonia in primary care in Orebro, Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:645-52.
31. Falguera M, Sacristan O, Nogues A, et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001;161:1866-72.
32. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. SCAPA: Study of Community Acquired Pneumonia Aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.
33. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 2001;184:268-77.
34. Finch R, Schürmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746-54.
35. Socan M, Marinic-Fiser N, Kraigher A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:777-82.
36. 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; 160:1294-300.
37. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39: 3495-8.
38. Scott JA, Hannington A, Marsh K, Hall AJ. Diagnosis of pneumococcal pneumonia in epidemiological studies: evaluation in Kenyan adults of a serotype-specific urine latex agglutination assay. *Clin Infect Dis* 1999;28:764-9.
39. Menendez R, Cordoba J, de La Cuadra P, 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;159:1868-73.
40. Lorente ML, Falguera M, Nogues A, et al. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000;55: 133-7.
41. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus 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;106:385-90.
42. 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;12:569-92.
43. Thibodeau KP, Viera AJ. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2004; 69:1699-706.
44. Chan ED, Welsh CH. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *West J Med* 1995;162:133-42.
45. Cosentini R, Blasi F, Raccanelli R, et al. Severe community-acquired pneumonia: a possible role for *Chlamydia pneumoniae*. *Respiration* 1996;63:61-5.
46. Shames JM, George RB, Holliday WB, et al. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch Intern Med* 1970;125:680-4.
47. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1141-54.
48. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1849-58.
49. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645-51.
50. Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:703-9.
51. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
52. Neuhaus T, Ewig S. Defining severe community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1413-25.
53. Ewig S. Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology and outcome. *Semin Respir Infect* 1999;14:94.
54. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
55. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
56. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 update Prepared by the BTS Pneumonia Guidelines Committee. Final approval by the BTS Standards of Care Committee on 20.1.04. Published on BTS website on 30.04.04.
57. Ewig S, de Roux A, Bauer T, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:421-7.
58. De Castro FR, Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Med* 2003;2:39-54.
59. Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, et al. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology and therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:703-9.
60. Leroy OC, Santre C, Beuscart C, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on

- prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:24-31.
61. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 1997;52:17-21.
 62. Wilkinson M, Woodhead MA. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:59-64.
 63. Feldman C, Viljoen E, Morar R, et al. Prognostic factors in severe community-acquired pneumonia in patients without co-morbid illness. *Respirology* 2001;6:323-30.
 64. Vegelin AL, Bissumbhar P, Joore JC, et al. Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth J Med* 1999;55:110-7.
 65. Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *Norasept II Study Investigators. J Crit Care* 2000;15:85-90.
 66. Rello J, Catalan M, Diaz E, Bodi M, Alvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1030-5.
 67. Castro-Guardiola A, Armengou-Arxe A, Viejo-Rodriguez A, et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000;11:334-9.
 68. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335-42.
 69. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
 70. Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:702-5.
 71. 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;160:346-8.
 72. Rello J, Bodi M, Mariscal D, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;123:174-80.
 73. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Orqvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002;34:873-9.
 74. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9.
 75. Ewig S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002;121:1486-92.
 76. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:531-48.
 77. Roson B, Carratala J, Verdager R, et al. Prospective study of the usefulness of sputum stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
 78. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004;164:1807-11.
 79. Corbo J, Friedman B, Bijur P, Gallagher EJ. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2004;21:446-8.
 80. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;123:1142-50.
 81. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, et al. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of non-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:181-4.
 82. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78-82.
 83. Luna CM. Blood cultures in community-acquired pneumonia: are we ready to quit? *Chest* 2003;123:977-8.
 84. Vives L, Biel P, Maler G, Labonne F, et al. Acute community-acquired pneumonia of moderate and grave severity investigated by bronchoscopy. Analysis of 193 cases hospitalized in a general hospital. *Rev Mal Respir* 1996;13:175-82.
 85. Gibson SP, Weir DC, Burge PS. A prospective audit of the value of fibre optic bronchoscopy in adults admitted with community acquired pneumonia. *Respir Med* 1993;87:105-9.
 86. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990;98:1322-6.
 87. Marquete CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-44.
 88. Torres A, Martos A, De La Bellacasa JP, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:952-7.
 89. Valencia Arango M, Torres Marti A, Insausti Ordenana J, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *Arch Bronconeumol* 2003;39:394-9.
 90. El-Ebiary M, Torres A, González J, De La Bellacasa JP, García C, Anta MTJ, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552-7.
 91. Loens K, Ursi D, Goossens H, Ieven M. Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2003;41:4915-23.
 92. Talkington DF, Shott S, Fallon MT, et al. Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:862-7.
 93. Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF, et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Community Based Pneumonia Incidence Study Group. Clin Infect Dis* 1995;20:1286-91.
 94. Farina C, Arosio M, Vailati F, et al. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia. *New Microbiol* 2002;25:259-63.
 95. Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1448-54.
 96. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. SCAPA: Study of Community Acquired Pneumonia Aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.

97. Burel E, Dufour P, Gauduchon V, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:840-1.
98. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
99. Dominguez J, Gali N, Blanco S, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
100. Miyashita N, Saito A, Kohno S, et al. Multiplex PCR for the simultaneous detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004;98:542-50.
101. 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;336:243-50.
102. 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.
103. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest* 2003;124:121-4.
104. Roson B, Carratala J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.
105. Stauble SP, Reichlin S, Dieterle T, et al. Community-acquired pneumonia – Which patients are hospitalised? *Swiss Med Wkly* 2001;131:188-92.
106. Van der Eerden MM, de Graaff CS, et al. Prospective evaluation of pneumonia severity index in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004;98:872-8.
107. Macfarlane JT, Boswell T, Douglas G, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl IV):iv1-64.
108. Lim WS, van der Eerden MM, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
109. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102-8.
110. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg D, Leroy B, et al. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002;30:378-86.
111. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimes compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95:553-64.
112. Gottfried MH, Dattani D, Riffer E, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24:736-51.
113. Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:1439-48.
114. Finch R, Schürmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746-54.
115. Corrêa JC, Badaró R, Bumroongkit C, et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of efficacy and tolerability of iv gatifloxacin with option for oral step-down gatifloxacin versus iv ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003;25:1453-68.
116. Frank E, Liu J, Kinasewitz G, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24:1292-306.
117. Welte T, Bauer T. Treatment with sequential intravenous/oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement and earlier discharge from hospital in CAP patients requiring initial parenteral therapy compared with standard therapy. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(S3):72-3. Abstract O373.
118. File MT, 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;41:1965-72.
119. Lode H, Aronkyto T, Chuchalin AG, et al. A randomized, double-blind, double-dummy comparative study of gatifloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:403-8.
120. Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Lab Clin Med* 2004;143:269-83.
121. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard (ed. 6). NCCLS document M7-A6. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
122. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
123. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, et al. Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. SIREVA-Vigia Group. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:185-95.
124. Mendes C, Marin ME, Quinones F, et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Braz J Infect Dis* 2003;7:44-61.

125. Mendes C, Kiffer CR, Blosser-Middleton RS, et al. Antimicrobial susceptibility to levofloxacin and other antibacterial agents among common respiratory pathogens – A Brazilian perspective from the GLOBAL Surveillance Initiative 2001-2002. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:521-6.
126. Critchley IA, Blosser RS, Karlowsky JA, et al. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Braz J Infect Dis* 2001;5:294-304.
127. Bjerre LM, Verheij TJM, Kochen MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adults outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002109.
128. File TM Jr. Treatment of pneumonia in nonhospitalized patients. In: Nightingale CH, Ambrose PG, File MT Jr. editors. 1st ed. *Community-acquired respiratory infections-antimicrobial management*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2003;255-78.
129. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
130. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:185-7.
131. Tellier G, Chang JR, Asche CV, et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin* 2004;20:739-47.
132. Dunbar LM, Wunderinck RG, Habib MP, et al. High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752-60.
133. Niederman MS. Treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. In: Nightingale CH, Ambrose PG, File MT Jr. editors. 1st ed. *Community-acquired respiratory infections-antimicrobial management*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2003; 279-306.
134. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
135. Houck PM, Maclehorse RF, Niederman MS, et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 Western states: 1993, 1995, 1997. *Chest* 2001;119:1420-6.
136. Brown RB, Iannini P, Gross P, et al. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. Analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003;123:1503-11.
137. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical and regimen is associated with lower in hospital mortality for patients bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
138. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American city: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999;107:345-43S.
139. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
140. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severe patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
141. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
142. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process and outcome in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
143. Marras TK, Nopmaneejumruslers C, Chan CKN. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:385-93.
144. Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17:27-33.
145. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes inpatients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002;162:1278-84.
146. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449-54.
147. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
148. Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Resourch Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997;157:47-56.
149. Halm EA, Mittman BS, Walsh MB. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia? *J Gen Intern Med* 2001;16:599-605.
150. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115:343-51.
151. Mandell LA, File MT Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:761-3.
152. EL Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, et al. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:224-9.
153. Rosón B, Carratalà J, Fernandez-Sabé N, Tubau F, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-8.
154. American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
155. Ortvist A, Kalin M, Lejdebom L, et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
156. Rodrigues J, Niederman MS, Fein Am, et al. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992;93:29-34.

157. Santos JWA, Torres A, Michel GT, Figueiredo CWC, et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004;98:488-94.

158. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992;24:247-55.

159. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.

160. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18:103-11.

161. Pereira Gomes JC, Pedreira WL Jr, Araujo EMPA, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118:1739-46.

162. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003;21:489-94.

163. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.

164. Demicheli V, Rivetti D, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1.

165. Cornu C, Yzebe D. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.

166. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353-63.

167. Christenson B, Hedlung J, Lundbergh P, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccine in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23:363-8.

ANEXOS

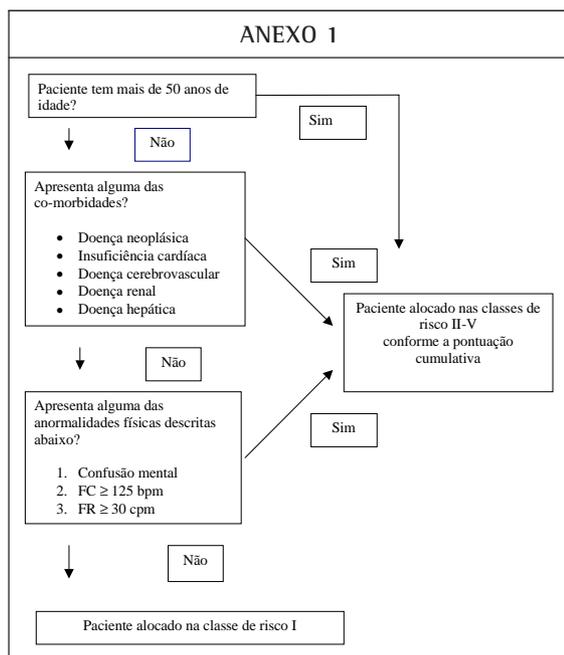


Figura 1 – Algoritmo de definição (PSI)

ANEXO 2

QUADRO 1 – ESCORE PARA CLASSIFICAÇÃO DA PAC (PSI)

	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 ≥ 70mg%	+ 20	
Sódio < 130mEq/L	+ 20	
Glicose > 250mg%	+ 10	
Hematócrito < 30%	+ 10	
PaO ₂ < 60mmHg ou SaO ₂ < 90%	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
Total de pontos obtidos		

