

# Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes

## SBPT, 2001

### **Coordenador:**

*Jorge L. Pereira-Silva*

### **Editores:**

- *Carlos Alberto de Castro Pereira*
- *Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho*
  - *Jorge L. Pereira-Silva*
- *Margareth M. Pretti Dalcolmo*
- *Octávio H. Coelho Messeder*

### **Colaboradores:**

- *Alexandre Pinto Cardoso*
- *Ana Maria Baptista Menezes*
- *Antônio Carlos Moreira Lemos*
  - *Augusto M.C. Farias*
  - *Blancard Torres*
- *Carlos Alberto de Barros Franco*
- *Carlos Alberto de Castro Pereira*
- *Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho*
- *Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren*
- *Francisco Elmano Marques de Souza*
  - *Guilherme Sóstenes Montal*
    - *Hélio Sader*
  - *João Carlos Corrêa*
  - *Jorge L. Pereira-Silva*
  - *José Manoel Jansen*
- *Júlio César Abreu de Oliveira*
  - *Lucy Gomes Vianna*
- *Luiz Carlos Corrêa da Silva*
  - *Luiz Carlos Severo*
- *Luiz Fernando Ferreira Pereira*
  - *Marcelo Kuwakino*
- *Margareth Maria Pretti Dalcolmo*
  - *Octávio H. Coelho Messeder*
    - *Paulo Z. Teixeira*
  - *Rodney Luiz Frare e Silva*
- *Sérgio Saldanha Menna Barreto*
  - *Tereza Villas-Bôas Veloso*

## Siglas e abreviaturas utilizadas neste consenso

- AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida  
 AT – Aspirado endotraqueal  
 ATS – *American Thoracic Society*  
 BAAR – Bacilo álcool-acidorresistente  
 BGN – Bacilos entéricos gram-negativos  
 BIC – Bactérias intracelulares  
 BLEE – Betalactamases de espectro estendido  
 BOOP – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização  
 CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*  
 CEFTAZ – Ceftazidima  
 CPK – Creatinofosfoquinase  
 DATASUS – DATASUS (Órgão Oficial)  
 EBP – Escovado brônquico protegido  
 ELISA – Imunoensaio ligado a enzimas  
 FDA – *Food and Drug Administration*  
 G-CSF – Fator estimulador de colônia de granulócitos  
 IAM – Infarto agudo do miocárdio  
 IDSA – Sociedade Americana de Doenças Infecciosas  
 LBA – Lavado broncoalveolar  
 MIC – Concentração inibitória mínima  
 NNISS – *National Hospital Infection Surveillance System*  
 PAC – Pneumonia adquirida na comunidade  
 PAM – Pressão arterial média  
 PAVM – Pneumonia associada à ventilação mecânica  
 PCR – *Polymerase chain reaction*  
 PEEP – Pressão endoexpiratória positiva  
 PIP/TAZO – Piperacilina/Tazobactam  
 PMN – Polimorfonucleares  
 PN – Pneumonias nosocomiais  
 PORT – *Pneumonia Outcomes Research Team*  
 SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda  
 SCIH – Serviço de controle de infecção hospitalar  
 SNC – Sistema nervoso central  
 SUS – Sistema Único de Saúde  
 TMP-SMZ – Trimetoprim-sulfametoxazol  
 TP – Tempo de protrombina  
 TTPA – Tempo de trombolastia parcial ativado

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

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

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

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

\* CID 10 – 10ª Classificação Internacional de Doenças

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

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

### MORTALIDADE

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

### DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA

#### DEFINITIVO

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

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

#### DE PROBABILIDADE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

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

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

#### PAPEL DO HEMOGRAMA E PROVAS BIOQUÍMICAS

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

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

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

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

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

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

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

#### ETIOLOGIA

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

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

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

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

Agente	Varição
<i>S. pneumoniae</i> *	6 – 43
<i>M. pneumoniae</i>	1 – 33
<i>C. pneumoniae</i>	1 – 25
<i>H. influenzae</i>	1 – 19
<i>Legionella sp</i>	2 – 15
Vírus	4 – 21
BGN	1 – 9
<i>S. aureus</i>	1 – 6
Aspiração	3 – 9
Mista	3 – 12
Desconhecida	23 – 58

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NÃO-INVASIVOS

#### EXAME MICROBIOLÓGICO DO ESCARRO

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

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

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

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

Limitações para o exame de escarro são mostradas no Quadro 3 (modificado de San Pedro<sup>(62)</sup>):

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

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

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

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

#### HEMOCULTURAS

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

#### DETECÇÃO DE ANTÍGENOS

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

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

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

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

#### TESTES SOROLÓGICOS

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

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

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

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

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

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

#### DETECÇÃO DE ÁCIDO NUCLÉICO

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

A complexidade do método impede sua adoção atual na rotina.

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

#### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS INVASIVOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

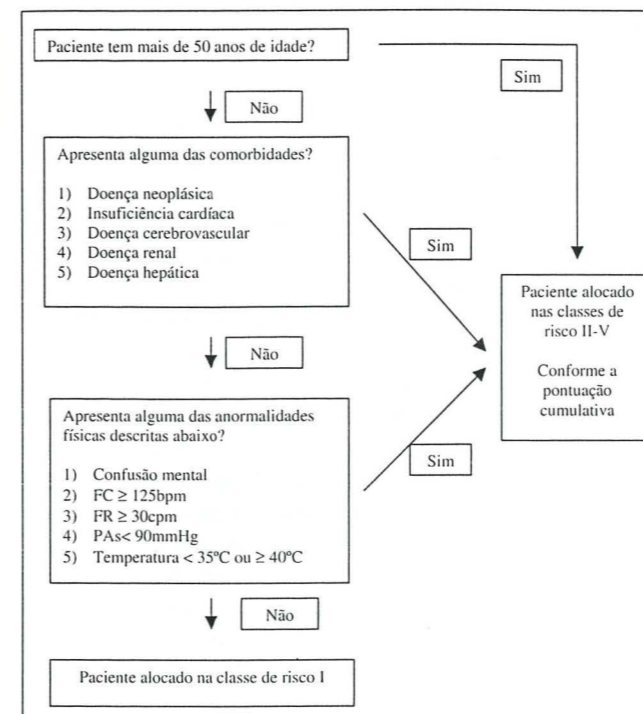


Fig. 1 – Algoritmo de definição

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

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

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

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

#### PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRAVE

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

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

#### TRATAMENTO

##### 1. ANTIBIÓTICOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. AGENTES ETIOLÓGICOS

### ***Streptococcus pneumoniae***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Haemophilus influenzae***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. ESQUEMAS DE TRATAMENTO

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

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

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

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

QUADRO 6 Tratamento específico para agentes etiológicos da pneumonia adquirida na comunidade	
Patógeno	Antibimicrobiano
• <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 cada 8h, ceftriaxona 1g IV cada 24h, penicilina G 2 milhões a cada 4 horas ou fluoroquinolona respiratória*
• <i>H. influenzae</i>	Cefalosporinas 3ª G ou 4ª G, ou betalactâmico/inibidor de betalactamase
• <i>M. pneumoniae</i>	Macrolídeo ou doxiciclina
• <i>C. pneumoniae</i>	Macrolídeo ou doxiciclina
• <i>Legionella</i>	Macrolídeo ± rifampicina ou fluoroquinolona
• <i>S. aureus</i> Sensíveis à oxacilina	Oxacilina
Resistentes à oxacilina	Vancomicina
• Bacilos entéricos gram-negativos	Cefalosporina de 3ª ou 4ª G ± aminoglicosídeo ou fluoroquinolona*
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacina ou aminoglicosídeo + betalactâmico antipseudomonas**
• Anaeróbios	Betalactâmico/inibidor de betalactamase ou clindamicina

\* Levofloxacina, gatifloxacina ou moxifloxacina

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

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

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

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

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

### 4. ESQUEMAS EMPÍRICOS SUGERIDOS

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

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

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

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

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

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

O tratamento empírico é mostrado no Quadro 8.

### 5. DURAÇÃO

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

## QUADRO 8

## Seleção de antibióticos para tratamento empírico de PAC

## Não-internados

- **Opções:** macrolídeo, fluoroquinolona antipneumocócica, betalactâmico.
- Fluoroquinolonas devem ser reservadas para pacientes com comorbidades e idosos. Ciprofloxacina não deve ser usada.
- Amoxicilina (e outros betalactâmicos) é menos efetiva do que macrolídeos e fluoroquinolonas (uma falha a mais em cada 12 doentes tratados), mas é opção de menor custo.
- Penicilina procaína tem espectro estreito, é injetável e mais cara do que amoxicilina (considerar o custo das seringas e da aplicação), e não é recomendada.
- Cefalexina e cefaclor não devem ser usadas. Se a escolha recair em cefalosporinas orais, preferir cefuroxima, cefpodoxima ou cefprozil.
- Pneumonia aspirativa: amoxicilina-clavulanato.

## Internados

- Enfermaria: fluoroquinolona antipneumocócica (isoladamente) ou betalactâmico (em geral ceftriaxona ou cefotaxima) associado a macrolídeo.
- Risco de pseudomonas (doença pulmonar estrutural com curso recente de antibiótico e/ou uso crônico de corticosteróide sistêmico), sobretudo em UTI: agente antipseudomonas (piperacilina ± tazobactam, carbapenem ou cefepima) + ciprofloxacina em dose alta.
- Pneumonia aspirativa: 1) fluoroquinolona e clindamicina ou metronidazol; ou 2) betalactâmico com inibidor de betalactamase.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se o diagnóstico é realmente de pneumonia, considerar:

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

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

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

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

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

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

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

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

## PROFILAXIA

## VACINAÇÕES

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

## INFLUENZA

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

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

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

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

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



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

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

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

#### PNEUMOCOCO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ASSOCIAÇÃO DAS DUAS VACINAS

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

#### REFERÊNCIAS

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

7. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-1842.
8. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martinez JA. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-929.
9. Metlay JP, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-1459.
10. Nakatani J, Silva COSS, Rocha RT. Pneumonias nos pacientes idosos. In: Cuckier A, Nakatani J, Morrone N. *Pneumologia. Atualização e reciclagem*. São Paulo: Atheneu, 1997;195-987.
11. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20:563-573.
12. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908-1914.
13. Bartlett JG, Gorbach SL. Triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975;68:560-566.
14. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File Jr TM. Community-acquired pneumonia in adults. Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-838.
15. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-515.
16. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
17. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, et al. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from the preventing clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-1035.
18. MacFarlane JT, Miller AC, Smith WH, et al. Comparative radiographic features of community acquired legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
19. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology* 1977;124:607-612.
20. Granados A, Podzamczar D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989;2:130-134.
21. Stout JE. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-687.
22. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990;69:307-316.
23. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumoniae* and others CAP. *Chest* 1998;113:1195-1200.
24. Cassiere HA, Niederman MS. Community-acquired pneumonia. *Dis Month* 1998;44:616-675.
25. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-515.
26. Rocha RT, Vital AC, Silva COS, et al. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol* 2000;26:5-14.
27. Lieberman D. Atypical pathogens in CAP. *Clin Chest Med* 1999;20:489-497.
28. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
29. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34:41-48.
30. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-184.
31. Woodhead MA, MacFarlane. Prospective of the etiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;i:671-674.
32. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-318.
33. Neil AM, Martin IR, Anderson R, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-1016.
34. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998;114:1588-1593.
35. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005-1012.
36. Blanquer J, Blanquer R, Bouas R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicenter prospective study. *Thorax* 1991;46:508-511.
37. Bohte R, Van Furth R, Van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: A prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-547.
38. Burman LA, Trollfors B, Anderson B, et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 1991;163:1087-1093.
39. Karalus NC, Cunsors RT, Leng RA, et al. Community-acquired pneumonia. Aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991;46:413-418.
40. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune by status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1309-1315.
41. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:852-858.
42. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-1718.
43. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-1300.
44. Gomes J, Banos V, Gomes JR, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in CAP. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:556-560.
45. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-1972.
46. Rello J, Quintara E, Ausina E, et al. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-235.
47. Kauppinen MT, Herra E, Kujala P, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a Chlamydia pneumoniae epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;172:1330-1335.
48. Menendez R, Cordoba J, de La Cuada, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-1873.

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



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

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

## Parte II – Pneumonia nosocomial

### 1. EPIDEMIOLOGIA

Os agentes etiológicos responsáveis por pneumonias nosocomiais (PN) variam, entre os hospitais, como consequência das diferentes populações estudadas e dos métodos diagnósticos utilizados<sup>(1,2)</sup>. As bactérias são os agentes mais comuns e as infecções polimicrobianas variam de 13 a 54%<sup>(3-5)</sup>. As bactérias aeróbias gram-negativas são as mais freqüentes. Dentre as gram-positivas, predomina o *S. aureus*. Com exceção dos dados reportados por Bartlett<sup>(3)</sup>, os anaeróbios são infreqüentes, o mesmo ocorrendo com fungos e vírus. *S. pneumoniae* e *H. influenza* têm sido isolados de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica<sup>(6,7)</sup>.

A Quadro 1 mostra as bactérias isoladas em 11 hospitais de três Estados brasileiros.

QUADRO 1 Prevalência dos agentes bacterianos em hospitais brasileiros	
Ordem de prevalência	% Representada pela espécie (n)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	13,0
<i>Klebsiella</i> spp.	9,5
<i>Enterobacter</i> spp.	8,4
<i>Enterococcus</i> spp.	4,0
<i>Serratia</i> spp.	4,0
<i>Escherichia coli</i>	3,4
<i>Stenophthomonas maltophilia</i>	2,5
<i>Proteus</i> spp.	1,0
Estafilococos coagulase-negativa	0,6

Dados do programa SENTRY de vigilância, 1997-1998.

Segundo o *National Hospital Infection Surveillance System* (NNIS) dos Estados Unidos da América (EUA), a pneumonia nosocomial, diagnosticada conforme os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), é responsável por cerca de 15% de todas as infecções hospitalares, ocupando o segundo lugar em freqüência. Sua incidência é de 6 por 1.000 altas hospitalares (NNISS, 1984), variando de 4,2 a 7,7, na dependência do tipo de hospital (se universitário ou não), e, provavelmente, refletindo diferentes populações de pacientes sob risco de adquirir pneumonia nosocomial<sup>(1,8)</sup>.

#### 1.1. PNEUMONIAS BACTERIANAS

Nos anos 70, um estudo do *Efficacy of Hospital Infection Control* relatou que 75% das PN ocorreram em pacientes que haviam sido submetidos a um procedimento cirúrgico, cujo risco foi 38 vezes maior no pós-operatório de cirurgias toracoabdominais<sup>(9)</sup>. Estudos mais recentes, incluindo os *NNIS Studies*, têm identificado outros subgrupos de pacientes de maior risco, tais como: (1) os submetidos a intubação endotraqueal e/ou ventilação mecânica; (2) aqueles com depressão do nível de consciência; (3) nos indivíduos vítimas de aspiração de grande volume de secreção; (4) nos portadores de DPOC e (5) aqueles com idade superior a 70 anos. Outros fatores de risco compreendem: o uso de cimetidina, com ou sem antiácido; o uso prévio de antimicrobianos; a presença de sonda nasogástrica; trauma grave e broncoscopia recente<sup>(10-15)</sup>.

A estratificação da incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e do tipo de UTI onde ela se desenvolve, segundo o NNIS, demonstra que a freqüência média variou de 4,7/1.000 dias de ventilação nas UTIs pediátricas, a 34,4/1.000 dias de ventilação nas UTIs de queimados. Em contraste, a incidência de pneumonia por 1.000 dias de UTI em pacientes que não usaram prótese respiratória invasiva variou de zero, nas UTIs pediátricas e de cuidados respiratórios, a 3,2% nas UTIs de trauma<sup>(16)</sup>.

A mortalidade total por PN é alta, de 20 a 50% (CDC). Entretanto, a mortalidade atribuível diretamente à pneumonia (número de óbitos dependentes exclusivamente da pneumonia) é de 30 a 33%, sendo responsável por até 60% de todos os óbitos decorrentes de infecção hospitalar<sup>(12,17-19)</sup>. A PAVM tem taxa de mortalidade mais elevada. Ainda, deve-se considerar outros fatores, notadamente a falência de outros órgãos e a doença pulmonar subjacente<sup>(20,21)</sup>.

Em relação à *Legionella*, vários surtos de infecção hospitalar têm sido registrados. A epidemiologia de casos esporádicos (não relacionados a surtos) de infecção hospitalar não tem sido bem elucidada. É recomendável a procura de novos casos, a partir de um outro recentemente diagnosticado naquela instituição. Dos 196 casos de legioneloses adquiridas em ambiente hospitalar, relatados na Inglaterra e País de Gales entre 1980 e 1992, 69% ocorreram durante 22 surtos (definidos como dois ou mais casos surgidos na instituição durante um período

de 6 meses); 9% foram identificados antes ou depois dos 6 meses do surto hospitalar, 13% foram associados à identificação de casos esporádicos e somente 9% ocorreram na ausência de surto ou de caso esporádico<sup>(22)</sup>. Nos EUA, dados de hospitais demonstram uma incidência de legionelose que varia de 0 a 14%<sup>(23-25)</sup>.

*Legionella* spp é comumente encontrada em ambientes aquáticos<sup>(26)</sup> e podem entrar nos sistemas de água do hospital em quantidade não detectável. Torres de refrigeração, condensadores evaporativos, condutos de distribuição de água aquecida e sistemas de produção de água destilada podem propiciar um ambiente favorável à sua multiplicação e dispersão. Água estagnada, à temperatura de 25 a 42°C, e a presença de amebas, capazes de permitir o crescimento intracelular das legionelas são fatores que favorecem o seu desenvolvimento<sup>(27,28)</sup>. O risco de infecção devida à exposição a água contaminada está na dependência do tipo e da intensidade da exposição, além do estado de saúde do indivíduo<sup>(29,30)</sup>.

Pacientes com enfermidades crônicas graves ou com imunodepressão têm alto risco de infecção por legionela. *Diabetes mellitus*, doença pulmonar crônica, neoplasias não-hematológicas, tabagismo e idade avançada configuram risco moderadamente aumentado. A presença de doenças subjacentes e idade avançada aumentam a mortalidade por legionelose.

Entre junho de 1989 e maio de 1990, ocorreu um surto de legionelose na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas-FMUSP, de São Paulo. Oito casos de infecção causada por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (7 pneumonias e 1 derrame pleural) foram diagnosticados. A fonte das bactérias foi atribuída à caixa d'água do chuveiro. Somente a substituição por chuveiros elétricos resolveu definitivamente a fonte de infecção<sup>(31,32)</sup>.

Entre 1980 e 1989, o CDC relatou 3.524 casos de legionelose. A análise estatística multivariada demonstrou que imunodepressão, idade avançada, doença renal em estágio final, câncer e aquisição hospitalar da doença estavam associadas, de forma independente, a maior mortalidade. A mortalidade de PN por legionela em 803 casos foi de 40%, quando comparada com a mortalidade de 20%, dos 2.721 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, provavelmente, por refletir a maior gravidade de doenças subjacentes dos pacientes hospitalizados.

#### 1.2. INFECÇÕES FÚNGICAS

A infecção fúngica hospitalar é qualquer micose adquirida no ambiente hospitalar ou desenvolvida durante o curso da hospitalização, envolvendo fungos filamentosos causadores de aspergilose, scedosporiose e zigomicose, podendo ser fruto de uma colonização endógena (candidose) ou resultar de reativação de uma lesão quiescente (criptococose)<sup>(33)</sup>.

#### 1.2.1. Infecção por fungos filamentosos

Os propágulos dos fungos filamentosos geralmente penetram no hospedeiro por via inalatória. O principal elemento fúngico observado ao exame microscópico de espécimes clínicos é a presença de uma hifa. As hifas hialinas podem medir 3-5µm e ter forma septada (aspergilose, scedosporiose) ou podem ser largas (mais de 7µm), sem septos e com ramificações aberrantes (zigomicose).

Espécies de aspergilos podem ser isoladas em cultivos, a partir de várias fontes hospitalares: ar não-filtrado; sistemas de ventilação contaminados; poeira proveniente de construções, reformas e demolições; alimentos e plantas ornamentais. Os fatores de risco para a aspergilose envolvem a presença de cavidade pulmonar, asma brônquica, fibrose cística ou neutropenia profunda (média de 42 dias e menos de 500 neutrófilos/µl).

Na scedosporiose, os conídios fúngicos estão amplamente distribuídos na natureza, especialmente em matéria orgânica em decomposição e água estagnada. As condições predispõem são semelhantes às da aspergilose.

Os esporangiosporos dos zigomicetos estão, também, amplamente distribuídos na natureza, especialmente em alimentos em decomposição. Os principais fatores de risco são: doença hematológica maligna, *diabetes mellitus*, transplante de órgãos sólidos e corticoterapia.

#### 1.2.2. Infecções por fungos leveduriformes

A *Candida* tornou-se uma das mais freqüentes causas de infecção hospitalar. Contudo, a infecção pulmonar é incomum, especialmente sob a forma de pneumonia primária. *C. albicans* é a espécie mais comum (50 a 70% dos casos); seguida pela *C. tropicalis*, que apresenta especial tropismo renal; e a *C. parapsilose*, que prolifera em soluções glicosadas e apresenta aderência por material plástico (cateter vascular, alimentação parenteral, etc.).

*Cryptococcus neoformans* apresenta duas variedades, que se responsabilizam por entidades clínicas distintas: a var. *gattii* é um patógeno primário, ocorre em áreas de clima tropical e subtropical, e está relacionada a plantações de eucaliptos. A var. *neoformans* é oportunista, tem distribuição universal e está relacionada a fezes de pombo. O principal fator de risco é a deficiência da imunidade celular (ex.: AIDS).

## 2. PATOGENIA

### 2.1. PNEUMONIAS BACTERIANAS

No cenário das PN, as bactérias invadem o trato respiratório inferior mediante a aspiração de secreção presente na orofaringe; ou por inalação de aerossóis contaminados; ou, menos freqüentemente, por disseminação hematogênica, originada de um foco a distância. A translocação bacteriana, a partir do trato gastrointestinal, tem sido

considerada uma via alternativa de infecção. Dessas rotas, a aspiração é a mais freqüente. Estudos com marcadores radioisotópicos demonstram que 45% dos adultos sadios aspiram durante o sono<sup>(34)</sup>. Pacientes com maior probabilidade de aspirar são os que apresentam anormalidades nos mecanismos de deglutição; os que têm depressão do nível de consciência; aqueles submetidos a instrumentação do trato gastrointestinal ou das vias aéreas inferiores, sobretudo na vigência de ventilação mecânica; e naqueles em pós-operatório de cirurgia abdominal<sup>(10,12)</sup>.

Os fatores que propiciam a subversão da microbiota autóctone da orofaringe, permitindo sua colonização por germes primariamente patogênicos, compreendem: coma, hipotensão, acidose, uremia, alcoolismo, *diabetes mellitus*, leucocitose, leucopenia, doença pulmonar, uso de antibióticos e tubos nasogástricos ou endotraqueais<sup>(35,36)</sup>.

A colonização por bacilos gram-negativos começa pela aderência destas bactérias às células epiteliais da orofaringe ou da mucosa traqueobrônquica. A aderência depende de: a) mecanismos bacterianos – presença de cílios, *pili*, cápsula, produção de elastase ou mucinase; b) das células do hospedeiro – síntese de proteínas e polissacarídeos de superfície; c) do ambiente – pH e presença de mucina no sistema respiratório. A fibronectina, uma glicoproteína capaz de inibir a aderência de bacilos gram-negativos à orofaringe, pode ter a sua eficácia comprometida por diversos mecanismos, dentre eles, a desnutrição, enfermidades graves e estados pós-operatórios.

O estômago é considerado um reservatório de microorganismos com o potencial de favorecer o surgimento de PN, na dependência da condição subjacente do hospedeiro e de eventuais intervenções com objetivos profiláticos ou terapêuticos<sup>(37)</sup>. Bactérias, muito raramente, mantêm-se viáveis em meio a um pH < 2<sup>(38)</sup>. Quando ≥ 4, os microorganismos multiplicam-se rapidamente na luz do estômago, atingindo altas concentrações<sup>(39)</sup>. Tal multiplicação pode ocorrer espontaneamente – em indivíduos com idade avançada, sobretudo na presença de acloridria, de íleo adinâmico e de doença gastroduodenal –, ou, de forma induzida, na vigência de alimentação enteral e quando do uso de antiácidos e antagonista H-2.

A inalação de aerossóis contaminados, usados para terapia respiratória ou em anestesiologia, são portas de entrada de bactérias para as vias aéreas inferiores. Os fluidos veiculados sob a forma de aerossóis nos circuitos de terapêutica inalatória podem albergar grandes concentrações bacterianas, chegando às pequenas vias aéreas. Este fato é mais grave nos pacientes com traqueostomia ou sob intubação translaringea, pela facilidade de acesso direto às vias aéreas inferiores.

Raramente, a PN ocorre devido à disseminação hematogênica, a partir de um sítio infectado (flebite purulenta,

endocardite do lado direito, etc). Por fim, a translocação bacteriana, através da passagem de bactérias viáveis, da luz do trato gastrointestinal para um linfonodo mesentérico e daí para os pulmões, tem sido demonstrada em modelos animais. Postula-se que isto ocorra em pacientes imunodeprimidos, com câncer, ou em grandes queimados, não estando, no entanto, definitivamente comprovado<sup>(40)</sup>.

## 2.2. INFECÇÕES FÚNGICAS

Aspergilose e scedosporiose são doenças espectrais e as manifestações clínicas dependem das condições do hospedeiro. A partir da inalação dos conídios fúngicos, se estes se assestam em uma cavidade pulmonar, forma-se a bola fúngica; quando retidos nas vias aéreas devido ao muco espesso (asma e fibrose cística), podem dar origem à doença fúngica broncopulmonar alérgica; se o paciente for neutropênico, o potencial patogênico expressa-se sob a forma de doença fúngica invasiva de aspecto pneumônico.

À semelhança da aspergilose, a zigomicose (mucormicose) tem apresentação clínica dependente da condição do hospedeiro: a) cetoacidose diabética: forma rinocerebral; b) leucemia e linfoma: apresentação pulmonar ou disseminada; c) desnutrição crônica: forma gastrointestinal.

A candidose pulmonar pode decorrer de aspiração: forma brocopneumônica primária; ou de disseminação hemática: forma secundária. A *C. albicans* faz parte da microbiota normal do tubo digestivo, o que propicia sua migração para a via aérea inferior, explicando a freqüência com que é isolada em espécimes colhidos das vias respiratórias, especialmente em pacientes usando corticosteróides e antibióticos. Por outro lado, o parênquima pulmonar não é propício para a proliferação da candida. As espécies não-*albicans* são adquiridas, usualmente, de maneira iatrogênica, através de equipamentos intravenosos.

Na criptococose, após a inalação dos propágulos fúngicos, ambas as variedades apresentam tropismo pelo sistema nervoso central. Porém, a variedade *gattii* apresenta-se, freqüentemente, sob a forma de pneumonia e de massas pulmonares.

## 3. IMPACTO ECONÔMICO

A pneumonia hospitalar é responsável por um aumento da morbidade, gerando um tempo de hospitalização prolongado, em média 4 a 9 dias<sup>(41-43)</sup>. Nos EUA, uma estimativa do custo direto, relacionado ao tempo de permanência hospitalar adicional, como conseqüência de PN, é de 4,5 bilhões de dólares<sup>(41)</sup>. O custo elevado, associado às altas taxas de mortalidade, tornam a PN o mais impor-

tante problema de controle de infecção hospitalar. Os dados sugerem que medidas de prevenção, que promovam a redução da taxa de infecção, poderiam tornar-se custo-efetivas, a exemplo do uso de exercícios no pré e pós-operatório, hiperinsuflação pulmonar sustentada e espirometria de incentivo, além da desinfecção e/ou esterilização de equipamentos utilizados na investigação diagnóstica e de terapia respiratória.

## 4. FATORES DE RISCO

Diversos fatores têm sido responsabilizados pelo aumento do risco de PN, sobretudo em pacientes submetidos a cuidados intensivos e sob ventilação mecânica. Estes fatores de risco podem estar relacionados às condições clínicas do hospedeiro; às medidas que visam ao controle de infecções; bem como, às características das práticas intervencionistas, de monitoramento, de diagnóstico e terapêutica<sup>(44)</sup>. A incidência da PN nos últimos 20 anos depende diretamente do perfil dos pacientes admitidos em UTI, caracterizando-se por um contingente de indivíduos mais idosos, com doenças subjacentes de maior gravidade, pela utilização mais freqüente de métodos invasivos e de ventilação artificial, de cirurgias de grande porte, além do uso corriqueiro de terapia imunossupressora, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro às infecções bacterianas e à mortalidade.

### 4.1. RELACIONADOS AO PACIENTE

Diversas condições clínicas predispõem à colonização bacteriana e, conseqüentemente, à PN, sobretudo as que comprometem os mecanismos de defesa do hospedeiro, notadamente a idade avançada, doença aguda ou crônica grave, coma, desnutrição, hospitalização prolongada, hipotensão, acidose metabólica, tabagismo e a presença de inúmeras outras comorbidades. Dentre elas, as alterações do SNC, DPOC, *diabetes mellitus*, alcoolismo, uremia e insuficiência respiratória.

### 4.2. RELACIONADOS AO CONTROLE DE INFECÇÃO

O controle inadequado de infecções nosocomiais pode determinar a transmissão de patógenos, especialmente pelas mãos da equipe assistencial. Em geral, ocorre por mãos que não foram adequadamente lavadas ou pela falta de troca de luvas entre o atendimento a um e a outro paciente; ou, ainda, pelo uso de equipamentos de terapia respiratória contaminados. Pacientes sob ventilação mecânica têm 6 a 21 vezes maior risco em adquirir pneumonia, comparados com os que não recebem suporte ventilatório invasivo. Este risco pode ser atribuído, parcialmente, ao carreamento de bactérias da orofaringe para a traquéia, durante o ato da intubação, principalmente quando o paciente tem alterações dos mecanismos de defesa

pela existência de doenças subjacentes. Além disso, as bactérias podem agregar-se à parede do tubo, formando um biofilme que a protege da ação de antimicrobianos e dos mecanismos de defesa do organismo. Os agregados bacterianos são desalojados da parede pelo fluxo ventilatório e manipulação do tubo, com conseqüente embolização para o trato respiratório inferior. O risco de pneumonia está também aumentado pelo acesso direto da bactéria ao trato respiratório inferior, causado por eventuais vazamentos ao redor do balonete endotraqueal<sup>(44-46)</sup>.

### 4.3. RELACIONADOS A INTERVENÇÕES

#### 4.3.1. Aspirações de secreções

Cerca de 45% dos indivíduos hígidos costumam aspirar pequena quantidade de secreção durante o sono, que logo é eliminada pela ação dos mecanismos de defesa das vias aéreas. Os acometidos por problemas neuromusculares, naqueles excessivamente sedados, nos portadores de distúrbios da deglutição ou de dismotilidade do aparelho digestivo, a aspiração é mais freqüente e intensa, havendo maior dificuldade para remover as secreções. A presença de distensão abdominal e instalação de sondas nasogástricas e cânulas traqueais podem induzir à aspiração.

#### 4.3.2. Cirurgias

O pós-operatório implica maior risco de pneumonia, ocorrendo, segundo algumas séries, em 17% dos casos. Os pacientes de maior risco são os obesos, aqueles com mais de 70 anos, ou, ainda, os que têm DPOC associada. Cirurgias torácicas ou abdominais altas, tempo de internação pré-operatório e tempo cirúrgico prolongados, anormalidades nos testes de função pulmonar, história de tabagismo, presença de traqueostomia, intubação prolongada e desnutrição constituem-se em fatores de risco adicional.

#### 4.3.3. Medicamentos

O emprego excessivo de sedativos e de bloqueadores neuromusculares propicia a retenção de secreções e favorece a aspiração. O uso inadequado de antibióticos está associado a maior risco de pneumonia, resultando em maior impacto na morbimortalidade por selecionar germes multirresistentes.

Diversos estudos demonstram aumento da incidência de pneumonia nos indivíduos em uso de antiácidos e antagonistas-H2, usados na profilaxia de hemorragias digestivas. Entretanto, uma metanálise contesta esses resultados<sup>(47)</sup>.

Costuma haver uma correlação linear entre a elevação do pH e o aumento do número de bactérias no suco gástrico. Com o pH mantido abaixo de 3,5, raras bactérias são encontradas. Todavia, quando maior ou igual a 4, a

concentração de bactérias sofre multiplicação progressiva<sup>(37,48)</sup>.

O estômago é normalmente estéril devido às propriedades bactericidas do ácido clorídrico, que previne a colonização e multiplicação de bactérias ingeridas. Em pacientes críticos, o pH gástrico está freqüentemente alterado, por conta de idade avançada, redução da perfusão do estômago relacionada a distúrbios hemodinâmicos, alimentação enteral e uso de drogas.

#### 4.3.4. Sondas, alimentação enteral e posicionamento do paciente

Quase todos os pacientes sob ventilação mecânica têm sondas inseridas para manejo de secreções gástricas e intestinais, para prevenir distensões e fornecer suporte nutricional. Sua presença promove estagnação de secreções e maior colonização da orofaringe, além de aumentar o refluxo e trazer maior risco de aspiração. Por outro lado, a permanência demasiada de sondas e cânulas introduzidas por via nasal representa o principal fator responsável pelas sinusites nosocomiais, freqüentemente de pouca expressão clínica, mas capazes de originar sepse, especialmente em diabéticos e usuários de corticosteróides.

A dieta gástrica ou enteral, se ministrada em grande volume, especialmente quando em *bolus*, implica maior risco de distensão abdominal, aspiração e pneumonia. Outro fato relevante, que costuma ocorrer em até 40% dos casos, é a migração acidental da extremidade distal da sonda para o esôfago. Ainda, a manipulação do alimento a ser ministrado por sonda pode resultar em contaminação. Como demonstrado através de culturas sequenciais, as mesmas bactérias presentes nos recipientes que contêm os alimentos poderão ser identificadas no estômago e, mais tarde, na orofaringe e traquéia<sup>(20,21)</sup>.

A infusão contínua de alimentos, com interrupção noturna, mantém a motilidade gastrintestinal e a integridade da mucosa, minimizando a estase e, provavelmente, a translocação bacteriana. Os episódios de aspiração são mais freqüentes quando o paciente é posicionado em decúbito supino<sup>(49)</sup>.

## 5. DIAGNÓSTICO DAS PNEUMONIAS NOSOCOMIAIS

A pneumonia nosocomial é definida como aquela que se instala de 48 a 72h após a internação, não sendo produzida por germes previamente incubados no momento da admissão. Também se considera como de natureza hospitalar a pneumonia que ocorrer 48 a 72h após a alta hospitalar. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é aquela que se instala após 48h de ventilação mecânica, excluindo-se os casos de pneumonias como causa da insuficiência respiratória.

Caracteristicamente, a pneumonia é definida pela presença de infiltração neutrofílica de bronquíolos e alvéolos, fagocitose, formação de abscessos e cultura quantitativa de parênquima pulmonar com concentração bacteriana acima de 10<sup>4</sup> unidades formadoras de colônias (ufc)/grama de tecido. Trata-se de uma definição histopatológica/microbiológica de pouco valor na prática clínica diária, devido à dificuldade na obtenção dos fragmentos de tecido pulmonar. Esta dificuldade limita a sua utilização como padrão-áureo, resultando daí várias das controvérsias sobre o diagnóstico invasivo.

### 5.1. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Todo paciente com suspeita de PN deve ter um estudo radiológico do tórax, preferentemente nas projeções frontal e perfil. Em pacientes graves, nas unidades de terapia intensiva, a técnica utilizada rotineiramente é a incidência ântero-posterior realizada com aparelhos portáteis. É desejado que, na repetição das radiografias, a técnica seja padronizada, capaz de permitir a comparação entre as imagens obtidas nas diversas etapas da evolução. Outra limitação de ordem técnica reside na avaliação de presumíveis alterações pleurais, sobretudo o pneumotórax, e na distinção entre o componente pleural e o parenquimatoso, na presença de opacidades maldefinidas em porções pendentes do tórax. Pacientes internados em UTI, especialmente quando em uso de suporte ventilatório invasivo, são radiografados em posição supina ou com o tórax ligeiramente elevado. Nesses casos, a migração dorsal ascendente do derrame pleural livre, devido à superposição, no trajeto dos raios, ao parênquima pulmonar, induz a erros de interpretação (diagnóstico falso-positivo de pneumonia). Por outro lado, quando utilizada essa técnica, o deslocamento ventral de eventuais câmaras gasosas pleurais pode tornar o pneumotórax imperceptível.

O estudo radiológico é indispensável, por demonstrar a natureza e a extensão dos infiltrados, além da presença eventual de complicações (coleções pleurais, áreas de necrose, etc.). No entanto, estudos baseados em material de necropsia, utilizando-se, como referência, culturas quantitativas do tecido pulmonar e os aspectos histopatológicos, demonstram que, em uma fase precoce, a radiografia do tórax pode ser considerada normal, a despeito da presença de bronquiolite infecciosa e, até mesmo, de focos incipientes de pneumonia ou de microabscessos.

Alguns sinais radiológicos específicos têm sido estudados, com a sensibilidade variando de 87 a 100%, para infiltrados alveolares; 58 a 83%, para broncograma aéreo; e 50 a 78%, para um infiltrado novo ou progressivo<sup>(50,51)</sup>.

Cabe registrar que outras doenças pulmonares agudas podem apresentar imagens semelhantes, dentre elas: a

síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), a embolia pulmonar com infarto, as atelectasias, o edema pulmonar, a broncoaspiração, as reações a drogas e outras.

A tomografia computadorizada de tórax pode ser útil, trazendo dados adicionais na pesquisa de cavidades e de coleções pleurais, nas lesões complexas de localização dúbia e nas manifestações radiológicas da SARA.

A ultra-sonografia do tórax é uma técnica útil para o diagnóstico de coleções pleurais, especialmente nos pacientes limitados ao leito nas UTIs, quando a radiografia em decúbito lateral com raios horizontais não está disponível. Auxilia na orientação de toracocenteses diagnósticas/terapêuticas.

### 5.2. HEMOCULTURAS

Recomenda-se a coleta de duas a três amostras para hemoculturas (20mL) com intervalos de 10 minutos, obtidas de diferentes sítios. Devem ser coletadas, preferencialmente, antes do início da antibioticoterapia ou de eventuais modificações terapêuticas. Na vigência do uso de antibióticos, colocar o sangue em frascos adequados com inibidores de antimicrobianos.

Em, pelo menos, 50% dos portadores de PN com hemoculturas positivas, outros sítios adicionais de infecção podem ser responsabilizados como fonte da bacteremia, tais como: sinusite, infecção por cateteres, infecção do trato urinário ou peritonite. A sensibilidade relatada na literatura é de 8 a 20%.

### 5.3. EXAME DO ESCARRO

Em vista da simplicidade, do baixo custo e da rapidez dos resultados, o exame do escarro tem utilidade, especialmente na orientação terapêutica inicial. A bacterioscopia, pela técnica de gram, e a cultura, têm valor limitado, devendo-se interpretar os resultados com reserva. A técnica de gram colabora definindo o predomínio bacteriano. Nas culturas, a bactéria causadora da pneumonia habitualmente está presente, embora venha acompanhada de outros germes colonizadores das vias aéreas. Na valorização dos achados, é de fundamental importância avaliar sua qualidade através de:

- presença de mais de 25 polimorfonucleares em campo microscópico de pequeno aumento;
- presença de menos de 10 células epiteliais em campo microscópico de pequeno aumento;
- concordância entre as bactérias avaliadas quantitativamente e aquelas que predominam nos esfregaços corados ao gram;
- presença de bactérias intracelulares, valorizada quando acima de 5% do total de neutrófilos.

Alguns microorganismos são sempre patogênicos quando encontrados no escarro, dentre eles: legionela, clamídia, *M. tuberculosis*, vírus da influenza, vírus sincicial res-

piratório, vírus da parainfluenza, estromgilóides, *Toxoplasma gondii*, *P. carinii*, *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans*. Colorações especiais deverão ser utilizadas diante da suspeita destes agentes etiológicos.

### 5.4. SOROLOGIAS

Estudos sorológicos são de pequeno valor no diagnóstico da pneumonia hospitalar. Em algumas situações podem ser de auxílio para a análise retrospectiva e epidemiológica. Nos casos suspeitos de legionelose ou de viroses podem ser solicitados.

### 5.5. OUTROS MEIOS DIAGNÓSTICOS IMUNOLÓGICOS

Diante da suspeita de pneumonia causada por legionela, pneumococo ou criptococo, o achado dos antígenos séricos ou urinários pode contribuir para o diagnóstico.

### 5.6. TÉCNICAS NÃO-BRONCOSCÓPICAS PARA A COLETA DE MATERIAL

#### 5.6.1. Aspirado endotraqueal

Em pacientes intubados ou traqueostomizados, o aspirado endotraqueal (AT) é um exame de fácil realização e baixo custo, além de prescindir da presença de um especialista. Proporciona material para avaliação bacterioscópica inicial, orientando a terapêutica, em primeira instância.

Essa técnica mostra-se sensível, porém com baixa especificidade. Assim como citado para o exame do escarro, outros microorganismos podem ser pesquisados no aspirado endotraqueal.

A cultura qualitativa da secreção endotraqueal é o método mais utilizado, apesar da baixa especificidade. Permite fazer o registro da microbiota local e estabelecer o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Apresenta alto valor preditivo negativo para pneumonia. O grande obstáculo à sua interpretação reside na freqüente contaminação das amostras por germes que colonizam as vias aéreas, sobretudo dos indivíduos moderada a gravemente enfermos, como naqueles em uso de vias aéreas artificiais.

A sensibilidade e especificidade dos estudos que analisam espécimes endotraqueais variam de 38 a 100% e de 14 a 100%, respectivamente<sup>(52)</sup>. Apenas um estudo<sup>(53)</sup> avaliou o impacto da abordagem com aspirado endotraqueal e cultura qualitativa no diagnóstico da PAVM, mostrando maior mortalidade neste grupo de pacientes. Desta forma, apesar de todas as limitações, ainda não existem dados suficientes para uma opinião de consenso sobre a utilidade deste método diagnóstico.

### 5.7. TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS DE COLHEITA DE MATERIAL

#### 5.7.1. Escovado brônquico protegido (EBP)

Precursora de todas as outras técnicas para colheita de secreção das vias aéreas inferiores, o EBP tem sido am-

plamente empregado por ser de fácil execução. A técnica-padrão, descrita por Winberly<sup>(54)</sup>, utiliza cateter de duplo-lume com escova no seu interior e extremidade ocluída com polietilenoglicol.

Nos diversos estudos, a sensibilidade varia de 33% a mais de 95%, mesmo quando utilizados dados de necropsia para confronto. A especificidade varia de 50 a 100%, com a maioria dos estudos mostrando uma média de 95%. Assim, o EBP é mais específico e menos sensível que o AT<sup>(55)</sup>.

### 5.7.2. Lavado broncoalveolar convencional

Possivelmente, esta é a técnica broncoscópica mais utilizada na atualidade, por sua fácil exequibilidade, segurança, baixo custo e bons resultados.

A sensibilidade das culturas quantitativas do LBA varia de 42 a 93%, com uma média de 73%. A especificidade varia de 45 a 100%, média de 82%, determinando a presença de resultados falso-positivos em 20% dos casos<sup>(56)</sup>.

A detecção de organismos intracelulares foi avaliada em 12 estudos. A sensibilidade e a especificidade variam, de 37 a 100% e de 89 a 100%, respectivamente. Mediante a aplicação da técnica padronizada, cujos resultados devem ser interpretados à luz dos dados clínicos, alguns estudos sugerem que a identificação de bactérias fagocitadas é um marcador altamente específico para PAVM<sup>(56)</sup>.

### 5.7.3. Lavado broncoalveolar protegido

Associa a proteção do EBP (maior especificidade) com a colheita mais abrangente do LBA (maior sensibilidade). Apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 97%<sup>(6,7)</sup> e também possibilita a análise de organismos fagocitados.

**Em resumo: qual método invasivo deve ser preferido?**

Dos 14 estudos que compararam o EBP com outras técnicas invasivas, nenhum mostrou superioridade de um método sobre o outro<sup>(55)</sup>. Logo, a técnica a ser escolhida deve ser aquela que esteja acessível, já padronizada no local e com uma equipe adequadamente treinada.

### 5.8. TORACOCENTESE

Uma toracocentese diagnóstica permite identificar o agente de uma PN complicada com empiema. A presença de empiema deve ser investigada em pacientes com derrame pleural parapneumônico, especialmente se a espessura da coluna líquida, demonstrada por radiografia do tórax realizada em decúbito lateral com raios horizontais for superior a 10mm, especialmente na presença de quadros toxêmicos. A análise do líquido pleural deve incluir: medida do pH por técnica gasométrica (quando o aspecto for amarelo-citrino ou ligeiramente turvo), dosagem de

proteínas, citometria com a contagem diferencial, desidrogenase láctica e glicose. A análise bioquímica deve ser confrontada simultaneamente com os seus valores no plasma. Exame direto pelas colorações de gram, Ziehl-Neelsen (para BAAR) e culturas para bactérias piogênicas, fungos e micobactérias devem ser obtidos. Descartando-se a possibilidade de contaminação, a identificação de bactérias no líquido pleural é específica ao diagnóstico etiológico da pneumonia.

### 5.9. BIÓPSIA PULMONAR A CÉU ABERTO

Esta técnica, por seu caráter invasivo, maior custo e maior morbidade, fica reservada para o diagnóstico etiológico das pneumonias em pacientes imunocomprometidos, sobretudo quando há rápida progressão dos infiltrados pulmonares e da insuficiência respiratória.

### CONCLUSÕES

- Vários estudos têm demonstrado que, em casos não-responsivos à terapêutica inicial, a antibioticoterapia é modificada em 23,9 a 68%, após os resultados das culturas.
- Em trabalho realizado com paciente portadores de PAVM, houve correção do esquema antibiótico em 43,7%, após os resultados das culturas. Entretanto, o impacto na mortalidade, provocado pelo ajuste terapêutico, orientado por resultados de culturas quantitativas em amostras obtidas por técnicas broncoscópicas, ainda é objeto de controvérsia.
- Outro fator importante na coleta microbiológica rotineira é o conhecimento da microbiota local e de seu perfil de sensibilidade aos antibióticos. Tais dados serão importantes na decisão do esquema antibiótico empírico a ser recomendado naquela instituição em situações futuras.
- As técnicas broncoscópicas são as que apresentam o maior rendimento para o diagnóstico etiológico das pneumonias hospitalares.
- Nos locais em que não se disponha dos procedimentos broncoscópicos, outro método de coleta deverá ser utilizado (ex.: AT), ainda que se considerando sua menor especificidade.

### 6. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Não existem estudos que definam os critérios de gravidade em PN. Dessa forma, os critérios estabelecidos para pneumonia comunitária grave são habitualmente estendidos ou adaptados para esta população<sup>(44)</sup>. A pneumonia hospitalar grave resulta da presença de fatores de risco específicos, que normalmente são múltiplos, e/ou da virulência do agente infectante.

Frente a um paciente internado que desenvolve uma pneumonia, deve-se considerá-lo **grave** quando, pelo menos, **duas das condições** abaixo estiverem presentes:

- Frequência respiratória > 30/min.
- Insuficiência respiratória definida pela necessidade de mais de 35% de fração inspirada de oxigênio para manter a saturação arterial de O<sub>2</sub> maior que 90%.
- Envolvimento pulmonar multilobar (bilateral ou não).
- Pressão arterial sistólica < 90mmHg.
- Pressão arterial diastólica < 60mmHg.

PN de **moderada gravidade** é definida quando, no máximo, **uma dessas condições** for encontrada; é dita **leve**, quando nenhuma delas estiver presente.

Na evolução, deve-se considerar uma situação de maior gravidade quando existir:

- necessidade de suporte ventilatório (invasivo ou não-invasivo);
- progressão do infiltrado pulmonar em 50%, na presença de deterioração do quadro clínico;
- necessidade do uso de vasopressor por mais de 4 horas;
- creatinina > 2mg/dL ou aumento ≥ 2mg/dL em paciente com insuficiência renal prévia, ou insuficiência renal aguda requerendo diálise.

As bactérias patogênicas mais relacionadas à PN são os bacilos entéricos gram-negativos e o *S. aureus*, porém os estudos têm demonstrado que quase metade das pneumonias em pacientes mecanicamente ventilados (40%) têm etiologia polimicrobiana. O espectro de patógenos potencialmente relacionados a uma determinada pneumonia hospitalar pode ser definido por uma variedade de fatores, incluindo a gravidade da pneumonia, a presença

de comorbidades, terapias prévias (principalmente com antibióticos e corticóides) e o tempo de internação. O conhecimento desses fatores permite alocar os indivíduos em grupos que compõem a base para a decisão terapêutica (Quadro 2).

Para classificar os pacientes de forma adequada, três questões devem ser respondidas:

- Se a pneumonia é de grau leve, moderado ou grave?
- Existem características específicas do hospedeiro ou um fator que o predisponha à presença de um patógeno específico?
- Trata-se de uma pneumonia de início recente (< 5 dias de internação) ou tardio (> 5 dias)<sup>(57)</sup>?

GRUPO 1: refere-se a pacientes com formas leves a moderadas de PN, identificadas a qualquer período da internação, sem comorbidades; ou uma PN grave de início recente. Estes pacientes, freqüentemente, são infectados por: *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*, *H. influenzae*, *S. aureus* oxacilino-sensível e *S. pneumoniae*.

GRUPO 2: compreende pacientes com formas leves a moderadas, identificadas em qualquer fase do internação, porém com comorbidades que sugerem a presença de determinados agentes infecciosos:

- Cirurgia abdominal recente ou suspeita de broncoaspiração → anaeróbios.
- Coma, trauma craniocéfálico, *diabetes mellitus* e insuficiência renal → *S. aureus* oxacilino-resistente e fungos.
- Pacientes com internação prolongada em UTI, sobretudo quando em ventilação mecânica; quando do uso prévio de antibióticos ou de corticóides; na pre-

QUADRO 2  
Etiologia das pneumonias nosocomiais na dependência da gravidade, dos fatores de risco e do tempo de instalação

Pneumonia leve e moderada sem fatores de risco específicos. Início a qualquer tempo	Pneumonia leve e moderada com fatores de risco e início a qualquer tempo	Pneumonia grave com fatores de risco e instalação precoce e tardia
Gram-negativo entérico <i>Enterobacter ssp</i> <i>Klebsiella ssp</i> <i>Serratia ssp</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> oxacilino-sensível <i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i>	Anaeróbios (cirurgia abdominal e aspiração) <i>S. aureus</i> (coma, trauma craniano, <i>diabetes mellitus</i> e insuficiência renal) <i>Legionella sp</i> (alta dose de esteróides) <i>P. aureuginosa</i> (uso de esteróides, tempo prolongado na UTI e pneumopatia crônica)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter sp</i> <i>S. aureus</i> oxacilino-resistente

ATS Guidelines revisado em 1999

sença de defeitos estruturais broncopulmonares (bronquiectasias) → *Pseudomonas aeruginosa* e fungos.

- Pacientes diabéticos, neutropênicos, com uso de antibióticos ou corticóides → fungos.
- Uso de altas doses de corticóides → legionelas e fungos.

GRUPO 3: refere-se a pacientes com PN grave, com fatores de risco específico, de início recente; ou PN grave, de ocorrência tardia. Os germes mais freqüentemente envolvidos são: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *S. aureus* oxacilino-resistente.

## 7. CRITÉRIOS PARA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Uma vez estabelecido o diagnóstico de PN, é imperativo o início imediato da antibioticoterapia empírica que, sabidamente, quando corretamente selecionada, reduz a morbimortalidade, devendo ser estruturada com base nos agentes mais freqüentemente isolados nesta situação. Se, por um lado, está definido que existe um aumento na mortalidade global e atribuída, associada a escolhas inadequadas dos antimicrobianos<sup>(12,58)</sup>, por outro, as variações regionais de prevalência dos agentes, associada à emergência de novos patógenos resistentes e multirresistentes, determinam a complexidade e o grande desafio do tratamento.

Com o objetivo de padronizar e sugerir uma estratégia terapêutica adequada, vários esquemas têm sido propostos nos diferentes consensos internacionais. **Entretanto, o conhecimento da prevalência dos germes em cada hospital e o perfil de sensibilidade dos mesmos aos antibióticos deverão nortear a escolha do tratamento empírico até que o agente esteja identificado.** Esta recomendação acha-se respaldada nos estudos que analisaram as variações da etiologia de PAVM em quatro instituições de diferentes países, onde foi observada ampla variabilidade entre os agentes e seus perfis de sensibilidade<sup>(59)</sup>. Dessa forma, as recomendações gerais deveriam ser substituídas por estratégias específicas, baseadas nos agentes mais comuns e no padrão de resistência, que são dados extremamente dinâmicos e dependentes de cada instituição.

### 7.1. TRATAMENTO EMPÍRICO

Antes de iniciar o tratamento, algumas perguntas devem ser respondidas:

- 1) Qual a gravidade da pneumonia?
- 2) O hospedeiro apresenta alguma característica específica ou utilizou recentemente algum fármaco que o torne mais suscetível a determinados agentes em especial, ou estava em ventilação mecânica antes do início da pneumonia?
- 3) A pneumonia é de início recente ou tardio?

4) A presença de bacilos gram-negativos produtores de betalactamases de espectro estendido, pseudomonas multirresistente ou *S. aureus* oxacilino-resistente, são problemas já enfrentados na unidade em que o paciente está internado?

É importante salientar que poucos estudos que comparem esquemas empíricos de antibioticoterapia estão disponíveis na literatura. Vários deles apresentam falhas metodológicas, cujas conclusões são, no mínimo, discutíveis. Por isso, a maioria dos estudos que recomendam a terapêutica antimicrobiana empírica baseia-se principalmente nos estudos de sensibilidade *in vitro* e na elaboração de associações que sejam efetivas e capazes de reduzir o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Com base nessas informações, fica proposto o seguinte algoritmo, com o intuito de orientar a escolha terapêutica, ressaltando-se a necessidade de que seja adaptado aos dados de cada hospital.

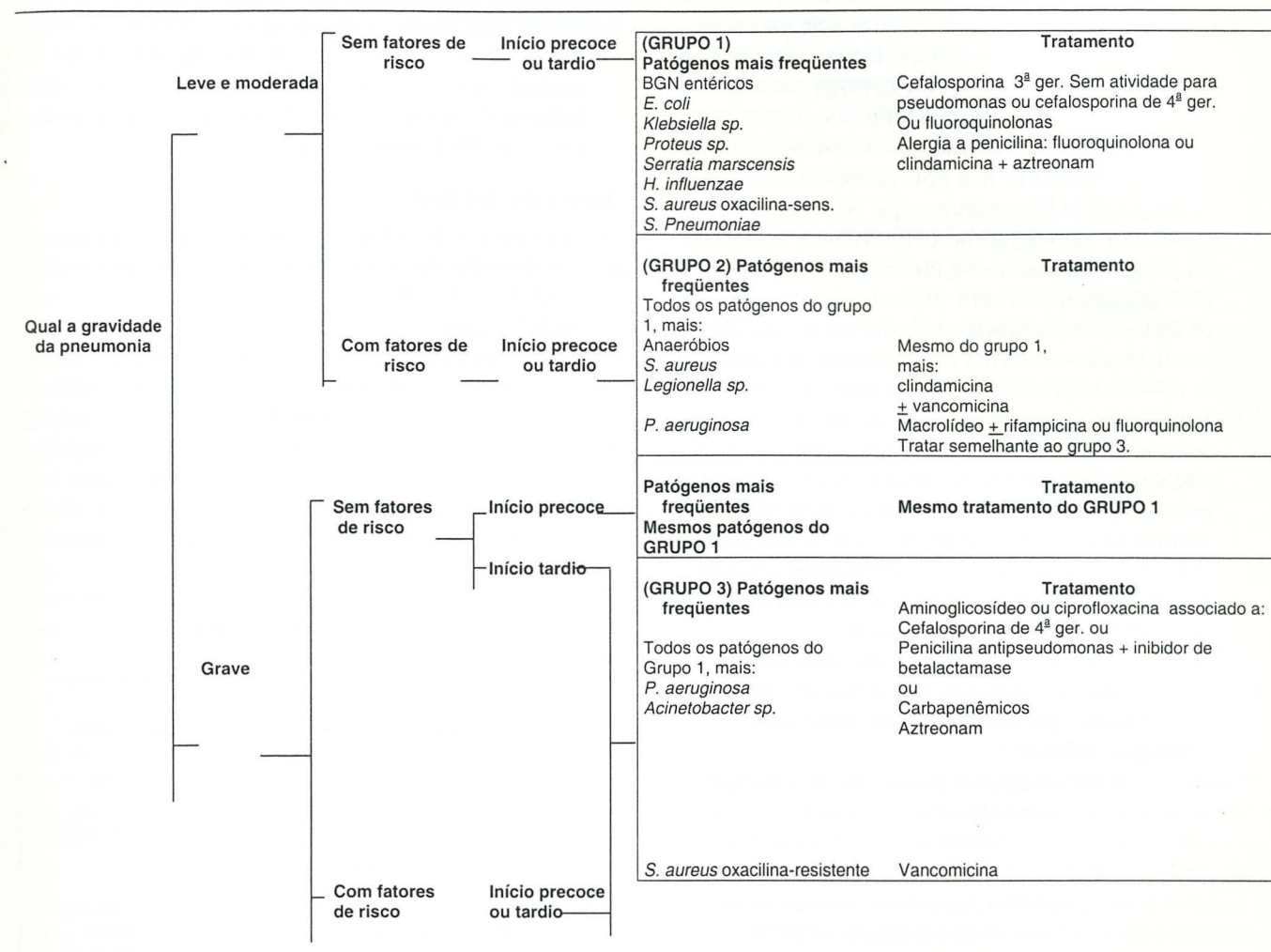
Quando o *S. aureus* é o agente etiológico presumido, a escolha terapêutica recai sobre os glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina). Se vier a ser isolado o *S. aureus* oxacilino-sensível, o glicopeptídeo deve ser substituído por oxacilina. Nos hospitais de baixa prevalência do *S. aureus* oxacilino-resistente, a oxacilina pode ser o antibiótico de escolha inicial. No entanto, convém salientar que o aumento de prevalência do *S. aureus* oxacilino-resistente, como agente de PN, é uma realidade global. Nos pacientes que apresentam pneumonia grave por *S. aureus* oxacilino-resistente, não-responsivos a glicopeptídeos, pode-se acrescentar rifampicina ou gentamicina. Em um futuro muito próximo, a disponibilidade de novos compostos no combate às infecções por cocos gram-positivos com sensibilidade reduzida aos glicopeptídeos aumentará o número de opções terapêuticas: estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), oxazolidinonas (linezolida), evernimomicinas (ziracin) e novos glicopeptídeos.

Quando bacilos gram-negativos são os agentes presumidos, vários esquemas têm sido sugeridos, dependendo da gravidade da pneumonia:

- pacientes com formas leves a moderadas, cuja pneumonia tenha surgido em qualquer período de internação, na ausência de comorbidades; ou em pneumonias graves de apresentação precoce (nos primeiros cinco dias de internação):
  - germes mais freqüentes: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*
  - germes menos freqüentes: *H. influenzae*, *S. aureus* oxacilina-sensível e *S. pneumoniae*.

Antibióticos recomendados: cefalosporina de terceira geração, desde que sem atividade antipseudomonas (ceftriaxona ou cefotaxima). Pode-se utilizar também um betalactâmico + inibidor de betalactamase ou uma fluoroquinolona.

## ALGORITMO PARA TRATAMENTO EMPÍRICO DA PNEUMONIA HOSPITALAR



- Pacientes com formas leves a moderadas, com aparecimento em qualquer período de internação, porém com comorbidades, deve-se observar o seguinte:
  - após cirurgia abdominal com suspeita de broncoaspiração, anaeróbios deverão ser cobertos. Pode-se utilizar: betalactâmico + inibidor de betalactamase com ou sem clindamicina ou metronidazol;
  - em coma, trauma craniocéfálico, *diabetes mellitus* e insuficiência renal, o *S. aureus* oxacilino-resistente deve ser considerado e tratado;
  - internação prolongada em UTI, uso prévio de antibióticos ou corticóides em altas doses, defeitos estruturais broncopulmonares (bronquiectasias) e na vigência de ventilação mecânica, a presença da *Pseudomonas aeruginosa* deve ser fortemente considerada, recomendando-se uma das seguintes opções: a) cefalosporina de quarta geração (cefepima) + aminoglicosídeo ou ciprofloxacina; b) carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) + ami-

noglicosídeo; c) penicilina antipseudomonas com inibidor de betalactamases + aminoglicosídeo ou ciprofloxacina.

- É importante ressaltar que embora qualquer um dos esquemas acima possa ser efetivo, existem poucos dados sugerindo a superioridade de um esquema sobre o outro. Portanto, a decisão de qual adotar deverá ser baseada em informações do serviço de controle de infecção hospitalar e nos padrões de resistência do local.
- Em um estudo prospectivo e randomizado, Joshi *et al.*<sup>(60)</sup> compararam a piperacilina/tazobactam (PIP/TAZO) com ceftazidima (CEFTAZ), no tratamento dos pacientes com PN. A ambos os grupos, associou-se tobramicina. Os pacientes que usaram PIP/TAZO apresentaram taxas de melhora clínica mais significativas e de menor mortalidade (8,3% vs. 29,2%, p = 0,003). Outro estudo multicêntrico, randomizado<sup>(61)</sup>, comparou PIP/TAZO + amica-



cina, com CEFTAZ + amicacina, no tratamento da PAVM com o diagnóstico firmado por amostras protegidas e culturas quantitativas. De um total de 115 pacientes (51 PIP/TAZO e 64 CEFTAZ), as taxas de cura clínica e bacteriológica foram de 51% e 36%, respectivamente, e a taxa de mortalidade em 28 dias foi semelhante nos dois grupos. Os achados de Sieger *et al.*<sup>(62)</sup> sugeriram que o meropenem foi superior à associação de ceftazidima e tobramicina para o tratamento de PN. Entretanto, métodos não-quantitativos foram utilizados neste estudo e os dados sobre a gravidade entre os grupos foram insuficientes, conforme foi ressaltado por Bowton *et al.*<sup>(63)</sup>. É importante salientar que os carbapenêmicos, por apresentarem um amplo espectro de ação contra cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos e anaeróbios, devem ficar reservados para situações especiais, pois já existem relatos de germes resistentes – 34% de resistência para a *Pseudomonas aeruginosa* e 20% para o *Acinetobacter* – e também a ocorrência de convulsões em pacientes com alteração da função renal<sup>(64,65)</sup>. Nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, o imipenem deve ser utilizado em doses de, pelo menos, 3g/dia, preferentemente combinado com aminoglicosídeos<sup>(66)</sup>.

Mesmo com todas as opções para compor a terapêutica empírica, a emergência de novos patógenos resistentes tem determinado uma permanente discussão na escolha do melhor esquema. A Figura 1 apresenta o problema atual na hora da escolha das cefalosporinas de terceira geração e suas conseqüências a serem enfrentadas<sup>(67)</sup>. Baseado nestes dados, tem sido sugerido, para terapia empírica em pacientes graves na UTI, o uso de cefalosporinas de quarta geração ou de penicilinas de amplo espectro (ex.: piperacilina/tazobactam) combinadas com aminoglicosídeos ou ciprofloxacina. A associação *in vitro* das penicilinas antipseudomonas com quinolonas, e das penicilinas antipseudomonas com aminoglicosídeos, foi mais efetiva que a combinação de quinolona com aminoglicosídeo, contra pseudomonas<sup>(63)</sup>.

- Pacientes com pneumonia grave iniciada após o 5º dia de internação, mais freqüentemente estão infectados por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* ou *S. aureus* oxacilino-resistentes. Dessa forma, os antibióticos devem ser os mesmos citados acima, acrescidos de um glicopeptídeo.

• **Infecção fúngica**

O tratamento das infecções respiratórias nosocomiais fúngicas está descrito abaixo de acordo com o agente etiológico (Quadro 3)<sup>(68,69)</sup>:

a) **Aspergiloses:**

Para a aspergilose invasiva aguda o tratamento de escolha é a anfotericina B (1,0-1,5mg/kg/dia), especialmente quando houver risco de vida. Em situações de menor gravidade, tem sido utilizado itraconazol (8-10mg/kg/dia), com boa resposta clínica. Na aspergilose pulmonar necrosante crônica, que apresenta cavitação e elementos fúngicos na parede da cavidade e no tecido necrótico in-

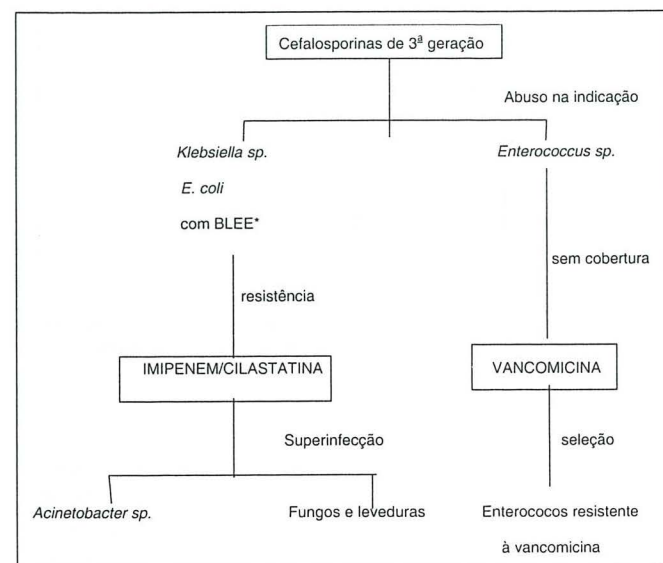


Figura 1 – Conseqüências da resistência a cefalosporinas de 3ª geração  
\* BLEE – betalactamases de espectro estendido

QUADRO 3 Tratamento das micoses pulmonares	
Apresentação clínica	Tratamento de escolha
Aspergilose	
Aspergilose pulmonar necrosante crônica	Anfotericina B ou itraconazol, cirurgia
Aspergilose invasiva aguda	Anfotericina B, itraconazol
Scedosporiose	Itraconazol
Candidose	Anfotericina B (+/- fluocitosina), fluconazol

tracavitário, é aconselhável a associação de drogas antifúngicas (anfotericina B ou itraconazol) com ressecção cirúrgica do tecido necrótico.

b) **Scedosporiose:**

O tratamento é com itraconazol (8-10mg/kg/dia) associado a ressecção cirúrgica, uma vez que o fungo é naturalmente resistente a anfotericina B.

c) **Zigomicose:**

O tratamento de escolha é a associação anfotericina B (1,0 a 1,5mg/kg/dia) e remoção cirúrgica do tecido necrótico. Dose total de anfotericina B entre 2 e 4g. Azólicos não têm indicação. Diagnóstico precoce, pronto início da terapia antifúngica, cirurgia agressiva e correção de eventuais distúrbios metabólicos ou reversão da neutropenia são de fundamental importância para o sucesso terapêutico.

d) **Candidose**

A droga de escolha, especialmente quando há risco de vida, é a anfotericina B (0,5-1,5mg/kg/dia, dose total 1-2g). Os triazóis (itraconazol e fluconazol) são opções menos tóxicas, que podem ser utilizadas por via oral. Fluconazol (8-10mg/kg/dia), que também tem apresentação parenteral, possui a vantagem da boa penetração no SNC.

• **DURAÇÃO E RESPOSTA AO TRATAMENTO**

Estudos que comparem a resposta clínica e o tempo de tratamento não estão disponíveis. Preconiza-se que pacientes com PN bacteriana sejam tratados por um período mínimo de 14 dias, mas o tempo de tratamento deve ser individualizado para cada situação, devendo ser aumentando para 21 dias, dependendo da gravidade da doença, da rapidez da resposta clínica e das características do patógeno infectante<sup>(70)</sup>. Esta recomendação fica baseada nas taxas de falha terapêutica e mortalidade demonstradas em alguns estudos, em que agentes como a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter spp.* estão envolvidos<sup>(44)</sup>.

No mínimo, 48 a 72h são necessárias para que os parâmetros de melhora clínica sejam avaliados. A diminuição da febre, a redução na quantidade e purulência da secreção brônquica e a redução na contagem de leucócitos são critérios importantes de resposta. Quando o paciente encontra-se em ventilação mecânica, a melhora das trocas gasosas, possibilitando a redução da fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) e a redução das pressões no sistema respiratório, associada à estabilidade hemodinâmica, são fortes indícios de resposta terapêutica. A melhora radiológica é mais lenta. O surgimento de cavitações, de derrame pleural e a progressão da consolidação são sinais radiológicos que podem significar piora, principalmente quando a resposta clínica não for evidente.

A modificação do esquema de antibióticos antes de 72h está indicada nas seguintes situações:

- identificação do agente com redirecionamento específico do tratamento;
- crescimento de um germe, seja na secreção brônquica ou hemocultura, que não estava sendo coberto pelo esquema empírico;
- deterioração clínica importante nas primeiras horas após início do tratamento.

• **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTIMICROBIANOS**

No caso de pacientes graves, é comum que a eficácia dos antibióticos possa ser alterada pelo uso concomitante de outros fármacos. Encontram-se relacionadas abaixo algumas dessas interações medicamentosas:

- os aminoglicosídeos não devem ser administrados por via intravenosa simultaneamente com cálcio, bicarbonato de sódio, heparina e outros antibióticos, que possam induzir modificações em sua estrutura química. A nefrotoxicidade é potencializada por fármacos como o ácido etacrínico, anfotericina B, cisplatina, daunorrubicina e ciclosporina;
- a vancomicina não deve ser administrada a pacientes utilizando colestiramina, pela redução dos níveis séricos, induzida pela mesma. A administração concomitante de vancomicina e agentes anestésicos está associada ao desenvolvimento de reações anafilactóides. A vancomicina é incompatível, quando administrada por via endovenosa, com outros fármacos, como, por exemplo: aminofilina, corticosteróides, heparina, barbitúricos e bicarbonato de sódio;
- quando as fluorquinolonas são utilizadas, a falência terapêutica pode ocorrer se as seguintes medicações são ministradas simultaneamente: antiácidos (contendo magnésio, alumínio ou cálcio) e sucralfato. Preparações com multivitaminas devem ser avaliadas com relação àqueles minerais. Quando algumas quinolonas são usadas em pacientes recebendo aminofilina, os níveis séricos de teofilina e cafeína aumentam e podem determinar arritmias. A associação de ciprofloxacina com azlocilina resulta numa elevação do nível sérico da quinolona;
- quando as cefalosporinas são administradas com outros betalactâmicos, pode ocorrer antagonismo.

8. **IMUNOMODULADORES E OUTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO**

Uma série de modificadores da resposta biológica com o potencial de reduzir a incidência de PN está sendo estudada. Estas substâncias são imunomoduladoras e têm a propriedade de interferir nos mecanismos de defesa do paciente, podendo trazer efeitos benéficos na defesa orgânica contra patógenos invasores. No entanto, não existem, no momento, evidências da vantagem desta intervenção.



Estão em andamento esforços para intervir na cascata mediada por citocinas, iniciada por bactérias gram-negativas e/ou lipopolissacarídeos, os quais são considerados responsáveis pelas conseqüências deletérias da sepse. Estudos utilizando anticorpos antifator de necrose tumoral, antagonistas do receptor de interleucina-1; inibidor de lipoxigenase (ibuprofeno) e antagonista do fator ativador de plaquetas não demonstraram efetividade no controle do processo infeccioso ou da resposta sistêmica.

A presença de neutropenia está associada ao aumento de risco de desenvolver tanto pneumonia adquirida na comunidade quanto pneumonia nosocomial. O fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) tem sido empregado para reduzir a morbimortalidade de pacientes neutropênicos que apresentam pneumonia<sup>(71)</sup>. Os benefícios do uso de G-CSF dependem de fatores relacionados ao paciente, bem como, da doença maligna subjacente. Porém, faltam dados relacionados à sua aplicação em pacientes imunocompetentes com PN.

## 9. PREVENÇÃO DA PNEUMONIA HOSPITALAR

A prevenção de infecção hospitalar requer constante vigilância e um processo contínuo de educação dos profissionais de saúde. É importante despertar, no médico, enfermeiros e fisioterapeutas, o entusiasmo e compromisso necessários ao sucesso de qualquer programa de controle de infecção hospitalar. É recomendável que aqueles que cuidam de pacientes mecanicamente ventilados participem de programas educacionais visando a prevenção de pneumonias. Seria ideal um programa que submetesse os novos funcionários, residentes, internos e estudantes, às rotinas vigentes elaboradas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar<sup>(20,21,45)</sup>.

### 9.1. VIGILÂNCIA E RESISTÊNCIA BACTERIANA

O objetivo da vigilância é avaliar a incidência de PN e orientar a terapêutica antimicrobiana empírica através do conhecimento dos patógenos que mais freqüentemente causam esse tipo de infecção em um determinado hospital ou unidade e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

De que tipo de pacientes devem ser coletadas amostras para cultura?

- Pacientes com quadro clínico de pneumonia.
- Pacientes internados em unidades de terapia intensiva que apresentam alto risco de desenvolver pneumonia, como aqueles sob ventilação mecânica e os submetidos às cirurgias com alto risco para desenvolvimento de pneumonia (cirurgia toracoabdominal). O objetivo da realização de cultura nesse tipo de paciente é conhecer o(s) patógeno(s) que o(s) coloniza(m), e que poderão ser responsáveis por uma possível pneumonia no futuro. A de-

tecção de patógenos multirresistentes ou de alta virulência pode desencadear a implementação de medidas adicionais de controle.

Não devem ser realizadas culturas de rotina de pacientes, equipamentos ou dispositivos utilizados em terapia respiratória, testes de avaliação de função pulmonar ou anestesia inalatória.

**Qual material deve ser submetido a cultura de vigilância?** Para que o resultado da cultura seja utilizado na orientação do tratamento de pacientes, os exames devem seguir as orientações contidas na seção "Diagnóstico" deste Consenso. Para a finalidade de vigilância, podem ser utilizadas amostras de escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar. Porém, para que o material seja processado pelo laboratório, é necessário que apresente um alto número de leucócitos e um baixo número de células epiteliais. Além disso, o resultado da cultura deve ser compatível com o exame direto<sup>(72)</sup>.

**Como os resultados devem ser relatados?** Resultados de exames realizados com a finalidade de vigilância devem ser enviados somente para o serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH), para que se evite a utilização inapropriada de antimicrobianos.

**Como os resultados devem ser analisados?** Somente uma amostra por paciente deve ser incluída na análise. Devem ser preparadas tabelas e gráficos periodicamente, contendo a prevalência dos patógenos e a sua sensibilidade aos principais antimicrobianos utilizados e disponíveis na instituição. Esses gráficos/tabelas devem ser distribuídos ao corpo clínico e utilizados para orientação da terapêutica empírica. Além dos resultados gerais, os dados devem ser analisados de acordo com a unidade de internação e/ou tipo de paciente.

Todos os casos de pneumonia nosocomial devem ser notificados ao SCIH ou a outro órgão que faça a análise desses dados. Devem ser expressos sob a forma de coeficientes, como, por exemplo: número de pacientes infectados ou infecções por 100 dias de UTI ou por 1.000 dias de ventilação mecânica.

### 9.2. MEDIDAS VISANDO INTERROMPER A TRANSMISSÃO CRUZADA

- Lavagem das mãos

Os germes que causam habitualmente PN são amplamente disseminados no ambiente hospitalar. Embora esteja demonstrado que a sua transmissão ocorre facilmente pelas mãos dos profissionais de saúde, a lavagem das mãos, não obstante seja uma medida básica, continua subutilizada. Deve ser realizada antes e após o contato com os pacientes, a despeito do uso de luvas. Métodos que estimulem a lavagem das mãos devem ser utilizados para condicionar o profissional a esta prática.

- Uso de luvas e capas

Usar luvas em todas as situações de manipulação de secreções ou objetos por elas contaminados. Trocar as luvas e lavar as mãos após contato com secreções de um paciente e antes do contato com outro, com objetos ou superfície ambiental. Recomenda-se também trocar as luvas e lavar as mãos após contato com área contaminada do corpo e com o trato respiratório, ou dispositivo respiratório do mesmo paciente. O uso de capas é indicado em pacientes infectados ou colonizados por bactérias multirresistentes ou quando se antecipa aspersão de secreções.

→ Aspiração traqueal

Realizar aspiração com luvas de procedimento, com cateter estéril, de uso único. Usar solução estéril para a remoção de secreções do cateter se necessitar reintroduzi-lo. Não há recomendação para o uso de cateteres de sistema fechado de multiuso *versus* o sistema aberto de uso único, na prevenção de PN. Mudar o frasco de coleta do aspirador entre pacientes diferentes.

- Medidas não-farmacológicas

- Redução dos eventos de aspiração

É freqüente a aspiração de secreções das vias aéreas altas em adultos. Os pacientes sob ventilação mecânica devem ser mantidos com a cabeceira elevada. A distensão gástrica também tem de ser evitada, sem prejuízo da nutrição do paciente. Não há recomendação atualmente para dispositivos especiais de terapias cinéticas, como leitos especializados. O papel real da fisioterapia respiratória na prevenção de PAVM ainda é controverso.

- Uso de condensadores higroscópicos

O seu emprego representa uma alternativa atraente ao uso de sistemas de umidificação e aquecimento. São simples e de baixo custo, não sendo necessária a sua troca freqüente, podendo permanecer, com segurança, até por uma semana. Não há, no entanto, recomendação específica para seu uso.

- Sistema de sucção infraglótica contínua

O uso de cânulas endotraqueais munidas de dispositivo de aspiração contínua de secreção acumulada em região infraglótica mostrou redução da incidência de PAVM em alguns estudos. A indicação do seu emprego rotineiro aguarda informação mais consistente de custo-benefício.

- Manutenção do circuito do respirador

O circuito do respirador deve ser monitorizado para remoção do acúmulo de condensado em cujo fluido cresce alta concentração de bactérias. O circuito do respirador não deve ser trocado rotineiramente.

- Umidificadores de parede

Seguir as orientações do fabricante para o uso e manutenção. Não reutilizar os cateteres nasais. As máscaras faciais devem ser esterilizadas antes da sua reutilização.

- Nebulizadores de pequeno volume para medicamentos

Após o uso em cada paciente, desinfetar, enxaguar com água estéril e secar ao ar. Não há recomendação quanto ao uso de água de torneira para enxaguar nebulizadores de medicação entre tratamentos no mesmo paciente. No uso em diferentes pacientes, substituir os nebulizadores por aqueles esterilizados ou submetidos à desinfecção de alto nível. Usar somente líquido estéril para nebulização e descartá-los assepticamente.

- Nebulizadores de grande volume

Não usá-los, a menos que possam ser esterilizados ou submetidos à desinfecção de alto nível, em ritmo diário e usados com água estéril. Esterilizar ou submeter à desinfecção de alto nível os nebulizadores usados em diferentes pacientes ou após 24 horas no mesmo paciente.

Esterilizar ou submeter à desinfecção de alto nível respirômetros, sensores de O<sub>2</sub> e outros equipamentos usados em múltiplos pacientes.

- Cuidados para pacientes traqueostomizados

Usar técnica estéril para trocar cânulas e usar cânulas submetidas a esterilização ou desinfecção de alto nível.

- Medidas farmacológicas

- Antibioticoterapia empírica

Eliminar ou reduzir o uso desnecessário de antibióticos deve ser a atitude inicial na prevenção da emergência de patógenos resistentes. O rodízio de antibióticos para o tratamento de suspeita de infecções bacterianas pode ajudar a reduzir as taxas de PN por germes resistentes. Esforços devem ser empregados no correto diagnóstico de PAVM e na identificação da bactéria responsável.

- Antibioticoterapia profilática

Tanto o emprego de combinações de antibióticos, quanto a antibioticoprofilaxia inalatória, não são recomendadas, com o objetivo de promover a prevenção de PN. A descontaminação seletiva do trato digestivo, com antibióticos não-absorvíveis, embora ainda de uso controverso, em estudos recentes, demonstrou ser efetiva na prevenção da PN em populações específicas de pacientes.

- Prevenção de hemorragia digestiva

A colonização bacteriana do estômago aumenta com a administração de fármacos que elevam o pH do suco gástrico, como, por exemplo, antagonista de receptores H<sub>2</sub> e antiácidos. O sucralfato, além de apresentar propriedades bacteriostáticas, previne o sangramento por uma atuação local de citoproteção, sem alterar o pH. Vários estudos têm mostrado que o sucralfato está associado a uma incidência menor de PAVM. Porém, seu emprego através de sondas posicionadas em situação pós-pilórica não permite os efeitos preventivos desejados. Além disso, o sucralfato pode reduzir a absorção de algumas drogas, tais como digoxina, teofilina, tetraciclina e quinolonas<sup>(73)</sup>.

A escolha do composto para prevenção de úlcera de estresse deve se basear em fatores relacionados ao paciente (por exemplo: presença ou ausência de tubo nasogástrico), potencial para interação medicamentosa e custo. A redução da alimentação enteral por 6 a 8 horas no período noturno pode reduzir a colonização do estôma-

go por permitir o retorno do pH ao nível basal. Pelo fato de os estudos serem ainda preliminares e pelo potencial tóxico, a acidificação rotineira de soluções enterais com o objetivo de prevenir pneumonia deve ser evitado. A tabela abaixo reúne os principais estudos quanto às recomendações sobre a prevenção de pneumonias associa-

Estratégia de prevenção	Recomendação para uso clínico	Grau <sup>a</sup>	Associação com redução na mortalidade	Recomendado pelo CDC <sup>b</sup>	Referência
<b>Estratégias efetivas</b>					
Retirada da sonda nasogastrica ou tubo endotraqueal logo que clinicamente possível	Sim	C	Não	Sim	Tablan <i>et al.</i> <sup>(74)</sup>
Utilização de um programa formal de controle de infecção	Sim	C	Não	Sim	Boyce <i>et al.</i> <sup>(75)</sup> Joiner <i>et al.</i> <sup>(76)</sup> Kelleghan <i>et al.</i> <sup>(77)</sup> Gaynes e Solomon <i>et al.</i> <sup>(78)</sup>
Lavagem das mãos antes e após cada contato com paciente e dispositivos a eles conectados	Sim	B	Não	Sim	Doebbeling <i>et al.</i> <sup>(79)</sup>
Paciente em posição de semidecúbito	Sim	B	Não	Sim	Torres <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>
Evitar reintubações desnecessárias	Sim	C	Sim	NSA	Torres <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>
Suporte nutricional adequado	Sim	C	Não	NSA	Niederman <i>et al.</i> <sup>(80)</sup>
Evitar distensão gástrica elevada	Sim	B	Não	Sim	Tablan <i>et al.</i> <sup>(74)</sup>
Intubação oral (não nasal)	Sim	D	Não	Não	Rouby <i>et al.</i> <sup>(81)</sup>
Drenagem periódica do líquido condensado em circuitos de ventilador	Sim	C	Não	Sim	Craven <i>et al.</i> <sup>(11)</sup>
Aspiração subglótica contínua	Sim	A	Não	Não	Valles <i>et al.</i> <sup>(82)</sup>
Manter pressão adequada no balonete do tubo endotraqueal	Sim	C	Não	Sim	Rello <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>
<b>Estratégias não efetivas</b>					
Troca periódica dos circuitos dos ventiladores	Não	A	Não	Não	Kollef <i>et al.</i> <sup>(83)</sup>
Utilização de cateteres de aspiração descartáveis	Não	A	Não	Não	Tablan <i>et al.</i> <sup>(74)</sup> Kollef <i>et al.</i> <sup>(84)</sup>
Troca periódica de cateteres de aspiração	Não	B	Não	NSA	Kollef <i>et al.</i> <sup>(84)</sup>
Troca diária de condensadores dos circuitos dos ventiladores	Não	A	Não	Sim	Kollef <i>et al.</i> <sup>(85)</sup> Djedaini <i>et al.</i> <sup>(86)</sup>
Fisioterapia torácica	Não	A	Não	Não	Hall <i>et al.</i> <sup>(87)</sup>
<b>Estratégias cuja eficácia não está determinada</b>					
Uso de capas e luvas	Sim	B	Não	Sim <sup>c</sup>	Tablan <i>et al.</i> <sup>(74)</sup> Klein <i>et al.</i> <sup>(69)</sup>
Umidificação com condensadores	Sim	A	Não	Sim <sup>d</sup>	Kirton <i>et al.</i> <sup>(88)</sup>
Umidificação com condensadores com filtro bacteriológicos	—	U	—	NSA	—
Mudança de decúbito	Sim	B	Não	Não	Tablan <i>et al.</i> <sup>(74)</sup>

A) graduação foi feita da seguinte maneira: A, baseado em pelo menos dois estudos randomizados e controlados; B, baseado em pelo menos um estudo randomizado e controlado; C, baseado em estudos não-randomizados, estudo coorte ou série de casos; D, baseado em estudos randomizados controlados de outro tipo de infecções hospitalares; U, indeterminada ou ainda não avaliado em estudos clínicos.

B) CDC = Center for Disease Control and Prevention; NSA = Não avaliado. As recomendações do CDC são descritas por Tablan *et al.*<sup>(74)</sup>.

C) Estratégia recomendada por grupos específicos de pacientes.

D) Estratégia recomendada para uso clínico mas seu papel na redução da incidência de pneumonia associada a ventiladores não está ainda completamente estabelecida.

E) A eficácia dessa estratégia necessita de comprovação em grandes estudos clínicos antes de ser inicialmente aceita.

Modificado de Kollef<sup>(29)</sup>



das a ventilação mecânica, o impacto dessas medidas na mortalidade, nível de evidência e tipo de recomendação<sup>(20,21)</sup>.

### 9.3. PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

As principais medidas de prevenção das infecções fúngicas filamentosas são direcionadas aos propágulos fúngicos no ar ambiente. Deve-se orientar os pacientes com risco de adquirir micoses sistêmicas, para que evitem os ambientes mais densamente contaminados. Todos os esforços devem ser concentrados, visando a diminuição da população fúngica no ar ambiente. Deve ficar claro que hospital velho tem o dobro de aspergilos que hospital novo. Construções, demolições e reformas no ambiente hospitalar podem ser sinônimos de aspergilose<sup>(89,90)</sup>. Por outro lado, o controle metabólico do diabetes melito, uso criterioso de antibióticos e corticóides, a correção de granulocitopenia, são fatores da máxima importância na prevenção de micoses.

Na candidose, é importante restringir o uso de antibióticos e de cateteres venosos. O uso profilático de antifúngicos é questionável.

## ANEXO 1

### A) EXAME FIBROBRONCOSCÓPICO PARA COLHEITA DE MATERIAIS

Na pesquisa do diagnóstico etiológico de PN, a broncoscopia deve ser realizada precocemente e adequada monitorização cardíaca e respiratória. Se o paciente não se encontra intubado, deve-se sempre administrar oxigênio. Utiliza-se sedação e, se necessário, bloqueio neuromuscular. No caso de o paciente achar-se intubado, o diâmetro da cânula traqueal deve ter, no mínimo, 1,5mm além do calibre do broncoscópio. O respirador mecânico deve sofrer os seguintes ajustes: (1) FIO<sub>2</sub> colocada em 100%, minutos antes do procedimento e, após o seu término, retornar à FIO<sub>2</sub> que permita manter a oximetria acima de 95%; (2) Pressão de pico inspiratório menor ou igual a 60cmH<sub>2</sub>O e pressão de platô máximo de 35cmH<sub>2</sub>O; (3) frequência respiratória cerca de 15ipm; (4) PEEP reduzida ao mínimo possível. As manobras de sucção devem ser rápidas, para evitar a hipoxemia. Deve ser feito uso de protetor dental, procurando-se evitar avarias ao aparelho. Em pacientes intubados, o uso de uma conexão especial (adaptador) permite a execução do exame mantendo-se o paciente ventilado em circuito fechado, minimizando-se a ocorrência de hipoxemia.

### Fatores de risco para a broncoscopia

- Alto risco
- Respiratórios: PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 150  
PEEP ≥ 15cmH<sub>2</sub>O  
Broncoespasmo ativo

- Cardíacos: IAM recente ≤ 48h  
arritmia instável  
PAM < 65mmHg com terapia vasopressora
- Hematológicos: contagem de plaquetas < 20.000/mm<sup>3</sup> para LBA e < 50.000 para EBP
- Médio risco
- Respiratórios: PEEP > 10cmH<sub>2</sub>O e presença de auto-PEEP
- Hematológicos: TP ou TTPA > 1,5 x o controle  
SNC: pressão intracraniana aumentada
- Complicações

A broncoscopia é um procedimento seguro. Paradoxalmente, o risco é maior nos pacientes com PN não-intubados, do que naqueles que estejam intubados. A hipoxemia decorrente do LBA pode precipitar intubação de urgência, em pacientes não-intubados. As já citadas medidas para prevenir a hipoxemia, como a utilização de FIO<sub>2</sub> de 100% e o uso da conexão em T, para permitir a ventilação, são de fundamental importância em pacientes intubados. A hipoxemia está muito mais relacionada ao LBA que ao EBP. Esse efeito pode perdurar por até duas horas após o procedimento. Arritmias cardíacas são raras e geralmente associadas à hipoxemia ou ao reflexo vagal (bradicardia e hipotensão arterial). Broncoespasmo também é uma ocorrência rara e facilmente debelável. Bacteremia inexistente com o EBP e é rara com o LBA. Disseminação brônquica de infecção é também incomum. Hipertermia e infiltrados pulmonares são freqüentes nas primeiras 24h e não estão relacionados à presença de bacteremia ou de infecção.

- Técnicas broncoscópicas para a coleta de material
- a. Escovado brônquico protegido:
- O broncoscópio é encunhado, o mais perifericamente possível, no brônquio que ventila a região afetada ao exame radiológico, ou orientado pela drenagem de secreção purulenta. Evita-se a utilização de lidocaína, devido ao seu efeito bacteriostático. Também deve-se evitar a realização de manobras de sucção durante a introdução do aparelho, com o intuito de minimizar a contaminação do canal de procedimentos. O cateter é introduzido no canal do broncoscópio, sendo a escova exteriorizada em sua extremidade distal, recolhendo a secreção por movimentos de vaivém. Após retirado o conjunto, a ponta da escova é cortada com tesoura estéril, e colocada em um recipiente contendo 1ml de solução de ringer lactato ou de soro fisiológico. O início do processamento no laboratório não deve exceder 15 minutos.

Um crescimento maior ou igual a 10<sup>3</sup> UFC/mL na cultura quantitativa é significativo.

- b. Lavado broncoalveolar
- Com o broncoscópio encunhado, o mais perifericamente possível, no segmento comprometido, instila-se e aspi-

ra-se seqüencialmente alíquotas de soro fisiológico, em um volume de 20 a 60mL, até um total de 120 a 240mL. Com este volume consegue-se uma amostragem de aproximadamente um milhão de alvéolos. O ponto de corte utilizado é  $10^4$  UFC/mL.

#### ➤ Processamento das amostras coletadas

- O material recolhido deve ser enviado imediatamente ao laboratório.
- Embora fugindo-se ao ideal, na impossibilidade de processamento imediato, o material deve ser refrigerado a temperaturas de 2 a 8°C (refrigerador), podendo assim permanecer até por 12 horas. A principal desvantagem da refrigeração é a diminuição da viabilidade de alguns germes, dentre eles, o *H. influenzae*.
- Após a sua chegada ao laboratório de microbiologia, o material deve ser processado por técnicas rápidas, pois fornecem resultados imediatos, e por técnicas lentas, que dependem do crescimento bacteriano.

#### A. TÉCNICAS RÁPIDAS

##### a) A coloração pelo método de gram

Permite rapidamente a definição do predomínio de bactérias. A presença de bactérias gram-positivas em número significativo indica a necessidade de cobertura adicional para estafilococos, no esquema antibiótico empírico inicial.

##### b) Pesquisa de bactérias intracelulares (BIC)

A presença de mais de 5%, do total de neutrófilos do LBA, contendo bactérias em seu interior, é um forte indicio de que este germe seja o responsável pela PN.

##### c) Pesquisa de células epiteliais

Sua presença indica contaminação por secreção de vias aéreas superiores. A identificação de mais de 1% de células epiteliais no LBA, ou de mais de 10% no aspirado traqueobrônquico, indica grande contaminação por material das vias aéreas superiores. Nesses casos, as amostras não devem ser processadas, recomendando-se repetir o procedimento.

#### Qualificação do material obtido por lavado broncoalveolar

- (1) > 1% de células epiteliais: descartar
- (2) < 1% de células epiteliais e < 10% neutrófilos: outro diagnóstico
- (3) < 1% de células epiteliais e > 10% neutrófilos: enviar para cultura

##### d) Pesquisa da presença de neutrófilos

Em casos de infecção há, geralmente, mais de 10% de neutrófilos, do total de células. A neutrofilia é achado freqüente no LBA de pacientes com pneumonia. Sua ausência, em material adequadamente colhido, deve levantar a suspeita de que outras etiologias possam estar presentes.

##### e) Pesquisa de fibras de elastina

Ao material coletado, acrescenta-se hidróxido de potássio. Sua presença traduz a participação de germes produtores de necrose. A SARA, na fase fibroproliferativa, pode gerar resultados falso-positivos.

#### B. TÉCNICAS LENTAS

As amostras, depois de centrifugadas e submetidas a diversas diluições, são semeadas em meios sólidos de ágar-sangue e ágar-chocolate, e colocadas na estufa, para ulterior análise do número de colônias e registro do antibiograma. O resultado do material cultivado deve revelar o tipo de bactérias identificadas, a quantidade de unidades formadoras de colônias por mL e o antibiograma.

#### C. COLETA DE MATERIAL E USO DE ANTIBIÓTICOS

O surgimento de pneumonia em pacientes já em uso de antibióticos, quer com finalidade profilática em pós-operatório, quer para tratamento de infecções extrapulmonares, não costuma comprometer o resultado das amostras colhidas. Nesses casos, o agente etiológico da infecção pulmonar está habitualmente resistente ao esquema em uso, uma vez que a pneumonia se desenvolveu na vigência dos antimicrobianos. A coleta deve ser feita conforme as rotinas apresentadas.

Por outro lado, quando realizada após o início da antibioticoterapia empírica, pode ter seus resultados comprometidos. Existe a possibilidade de resultados falso-negativos, quer por ausência de crescimento bacteriano, quer por diminuição da população bacteriana e queda do ponto de corte que define a possível infecção.

Nessas condições, embora a interrupção dos antibióticos por 48 horas possa aumentar o rendimento, não deve ser recomendada pelo risco de agravamento da infecção e do pior prognóstico quando o tratamento é tardio. Em vista disso, é fortemente sugerido que a coleta bacteriológica das vias aéreas inferiores seja feita antes do início da antibioticoterapia empírica.

No caso de coleta realizada após o início da antibioticoterapia empírica, valorizam-se os casos com culturas positivas. Culturas negativas ou que revelem crescimento em baixa concentração não devem ser utilizadas como critério excludente de infecção, tampouco a antibioticoterapia deve ser suspensa, se sua indicação foi baseada em fortes critérios clínico-radiológicos.

#### REFERÊNCIAS

1. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June-1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73-80.
2. Fagon JY, Chastre A, Hance J, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and

- quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110-116.
3. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986;146:868-871.
4. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients requiring continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative cultures techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-884.
5. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882-885.
6. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia. *Chest* 1991;100:179-190.
7. Meduri G, Wunderink R, Leeper K. Protected bronchoalveolar lavage: a new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:855-864.
8. Emori TG, Edwards JR, Culver DH, et al. Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive-care-unit patients to the National Nosocomial Infections Surveillance System: a pilot study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:308-316.
9. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, et al. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981;70:677-680.
10. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-528.
11. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits: a risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-628.
12. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-324.
13. Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1981;70:681-685.
14. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:111-115.
15. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992;93:135-142.
16. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Survey System. *Am J Med* 1991;91:185S-191S.
17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-288.
18. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980;68:219-223.
19. Leu HS, Kaiser DL, Mori M. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;129:1258-1267.
20. Kollef MT. The prevention of ventilator associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340:627-634.
21. Kollef MH, Ahrens TS, Shannon W. Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1714-1720.
22. Joseph CA, Watson JM, Harrison TG, et al. Nosocomial legionnaires' disease in England and Wales, 1980-92. *Epidemiol Infect* 1994;112:329-345.
23. Brennen C, Vickers RM, Yu VL, et al. Discovery of occult Legionella pneumophila in a long stay hospital: results of prospective serological survey. *Br Med J* 1987;295:306-307.
24. Marrie TJ, MacDonald S, Clark K. Control of epidemic nosocomial legionnaires' disease by using sterile potable water for high risk patients. *Epidemiol Infect* 1991;107:591-605.
25. Muder RR, Yu VL, McClure JK, et al. Nosocomial legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study. *JAMA* 1983;249:3184-3188.
26. Morris GK, Patton CM, Feeley JC, et al. Isolation of the legionnaires' disease bacterium from environmental samples. *Ann Intern Med* 1979;90:664-666.
27. Ciesielski CA, Blaser MJ, Wang WL. Role of stagnation and obstruction of water flow in isolation of Legionella pneumophila from hospital plumbing. *Appl Environ Microbiol* 1984;48:984-987.
28. Rowbotham TJ. Preliminary report on the pathogenicity of Legionella pneumophila for freshwater and soil amoebae. *J Clin Pathol* 1980;33:1179-1183.
29. Berendt RF. Survival of Legionella pneumophila in aerosols: effect of relative humidity. *J Infect Dis* 1980;141:689.
30. Marston BJ, LHB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2917-2922.
31. Levin AS, Caiiffa Filho HH, Sinto SF, et al. An outbreak of nosocomial legionnaires' disease in a renal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis Study Team. *J Hosp Infect* 1991;18:243-248.
32. Levin AS, Gobara S, Scarpitta CM, et al. Electric showers as a control measure for Legionella sp in a renal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis Study Team. *J Hosp Infect* 1995;30:133-137.
33. Walsh TJ, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: a classification for hospital-acquired fungal infections and mycosis arising from endogenous flora of reactivation. *Annu Rev Microbiol* 1988;42:517-545.
34. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, et al. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-568.
35. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978;298:1108-1111.
36. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-706.
37. Driks MR, Donald E, Craven MD, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987;317:1376-1782.
38. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969;56:71-79.
39. Ruddell WS, Axon AT, Findlay JM, et al. Effect of cimetidine on the gastric bacteria flora. *Lancet* 1980;1(8170):672-674.
40. Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med* 1991;19:763-769.
41. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552-557.
42. Boyle JM, Potter-Bynae G, Dziobek L, et al. Nosocomial pneumonia in medcare patients. Hospital cost and reimbursement patterns under the prospective payment system. *Arch Intern Med* 1991;151:1109-1114.
43. Public Health Focus: Surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992;41:783-787.
44. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-1725.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. *MMWR* 1997;46(RR-1):1-79.
46. SBPT. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias 1998;24(2).
47. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, et al. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH: a meta-analysis. *Chest* 1991;100:7-13.
48. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982;1:242-245.

49. Torres A, Serra-Battles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
50. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:549-562.
51. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:188S-190S.
52. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195S-197S.
53. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-630.
54. Wimberly N, Faling L, Bartlett J. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:337-343.
55. Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilated-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:203S-206S.
56. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S-202S.
57. Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al. Early-onset pneumonia; a multicenter study in intensive care unit. *Intensive Care Med* 1987;13:342-346.
58. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbiologic investigation in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
59. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-613.
60. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389-397.
61. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-354.
62. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, et al. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Crit Care Med* 1997;25:1663-1670.
63. Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU-year 2000 and beyond. *Chest* 1999;115:28S-33S.
64. Chastre J, Trouillet J-L. Nosomial pneumonia: management and treatment. *Eur Respir Mon* 1997;2:101-117.
65. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Klugler K, Pfaller MA, Doern GV, and the SENTRY Latin America Study Group. Antimicrobial susceptibility of patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Diag Microbiol Inf Dis* 1998;32:289-301.
66. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-557.
67. Bernstein JM, Campbell GD. Treatment of pneumonia and its implications for antimicrobial resistance: introduction. *Chest* 1999;115:1S-2S.
68. Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. The endemic mycosis. *Chest* 1999;20:507-519.
69. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycosis. *Chest* 1996;110:525-532.
70. Carter BA and Hornick DB. Therapy for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999, 20: 681-691.
71. Wingard JR, Eifenbein GJ. Host immunologic augmentation for the control of infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:345-364.
72. Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 26:742-748, 1998.
73. McCarthy DM. Sucralfate. *N Engl J Med* 1991;325:1017-1025.
74. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:304.
75. Boyle JM, White RL, Spruill EY, et al. Cost-effective application of the Centers for Disease Control guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control* 1985;13:228-232.
76. Joiner GA, Salisbury D, Bolin GE. Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 1996;11:100-103.
77. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, et al. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993;21:322-330.
78. Gaynes RP, Solomon S. Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Jt Comm J Qual Improv* 1996;22:457-467.
79. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992;327:88-93.
80. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by pseudomonas species. *Chest* 1989;95:155-161.
81. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-783.
82. Valles J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *An Intern Med* 1995;122:179-186.
83. Kollef MH. Prolonged use of ventilator circuits and ventilator-associated pneumonia: a model for identifying the optimal clinical practice. *Chest* 1998;113:267-269.
84. Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:466-472.
85. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 1998;113:759-767.
86. Djedaini K, Billiard M, Mier L, et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1562-1569.
87. Hall JC, Tarala RA, Tapper J, et al. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. *BMJ* 1996;312:148-152.
88. Kirton OC, DeHaven B, Morgan J, et al. A prospective randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest* 1997;112:1055-1059.
89. Broderick GM, Conces Jr DJ, Tarver RD, et al. Pulmonary Aspergillosis: a spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996;37:491-531.
90. Latgé JA. *Aspergillus fumigatus* and aspergilosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310-349.