

Artigo original

Pneumonia adquirida na comunidade – aspectos recentes.

Community-acquired pneumonia – recent aspects.

Rogério de Mattos Bártholo¹, Thiago Prudente Bártholo².

RESUMO

A pneumonia adquirida na comunidade é uma grande causa de morbidade, mortalidade e custos. Nesta revisão, enfocamos os aspectos clínicos, o diagnóstico e o tratamento da pneumonia em pacientes adultos imunocompetentes, com particular atenção aos mais recentes avanços nesta área.

Descritores: pneumonia adquirida na comunidade, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is a major cause of morbidity, mortality and expenditure of resources. In this review, we focus on the clinical features, diagnosis and management of pneumonia in immunocompetent adults, with particular attention to the most recent advances in this area.

Keywords: community-acquired pneumonia, clinical features, diagnosis, management.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) permanece uma causa comum de morbidade e mortalidade, requerendo um grande consumo de recursos econômicos e sociais. Esta é a sexta causa de morte nos Estados Unidos da América, contribuindo para 1,7 milhões de admissões hospitalares naquele país.¹ É a mais comum causa de morte associada com doenças infecciosas nos EUA.² Os custos econômicos anuais de hospitalizações relacionados à PAC, nos EUA, têm sido estimados em nove bilhões de dólares.³ Um aumento de 34% de internações hospitalares, por PAC, foi descrito na última década, especialmente em pacientes idosos.⁴ Entre os pacientes hospitalizados, aproximadamente 10% requereram internação em UTI,⁵ e uma taxa de mortalidade de 8% foi relatada para aqueles internados em enfermaria, enquanto que, para aqueles admitidos em unidades de terapia intensiva, esta taxa subiu para 28%.⁶

Contudo, a despeito da importância de seu impacto social, diversos aspectos com vistas à PAC estão ainda indefinidos e são objeto de estudo intensivo. A aderência dos médicos aos consensos para tratamento de PAC pode reduzir, significativamente, as internações hospitalares e melhorar o prognóstico dos pacientes tratados em casa.⁷ O Comitê do Consenso ATS/IDSA estabeleceu a premissa de que a mortalidade devida à pneumonia adquirida na comunidade pode ser diminuída. Por isso, quando do último Consenso do qual participaram ambas as entidades, este Comitê enfatizou seu foco sobre o manejo, mais do que em outros fatores, tais como fisiopatologia, patogênese, mecanismos de resistência antibiótica e fatores de virulência.⁸

Há evidências de que a aderência aos consensos para tratamento de PAC tem levado a melhoras clinicamente relevantes no seu prognóstico.⁹⁻¹¹ A definição de PAC não inclui a pneumonia associada aos cuidados de saúde, cuja definição engloba os pacientes que tem,

1. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Jacarepaguá. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Não há conflito de interesse por parte de nenhum dos autores.

Endereço para correspondência: Rogério de Mattos Bártholo. Rua Arquias Cordeiro, 324, sala 306, Méier, CEP 20770000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 22819894, e-mail: rogerio.bartholo@terra.com.br.

como fatores de risco, a residência em asilos, a hospitalização por 2 dias ou mais nos últimos 90 dias, aqueles pacientes submetidos a diálise crônica nos 30 dias prévios, ou aqueles que tenham usado terapia venosa em casa, incluindo o uso de antibióticos, ou, ainda, tenham tido cuidados de feridas em casa ou convivam com pessoas portadoras de germes resistentes a múltiplas drogas.¹²

A correta abordagem para tratamento de pacientes com PAC começa por definir a gravidade à sua apresentação clínica e o risco de mortalidade. De fato, diversas decisões, tais como o local de tratamento (ambulatorial, enfermaria ou UTI) e a escolha da terapia, são baseados nesta avaliação preliminar que, portanto, eventualmente afeta o prognóstico e os recursos envolvidos. Diversos esforços recentes têm sido feitos para melhor clarificar o desempenho de regras tradicionais para avaliação da gravidade inicial e do prognóstico de pacientes com PAC, para melhorar seus limites ou, ainda, para desenvolver estratégias completamente novas. Nos últimos anos, avanços clínicos na PAC têm ocorrido em várias áreas que podem auxiliar no tratamento de pacientes ambulatoriais e internados. Tópico clínico importante para todos os pacientes com PAC tem sido a alteração do espectro etiológico da doença, incluindo a presença de *S. pneumoniae* resistentes, *S. aureus* resistentes a meticilina da comunidade, e patógenos virais emergentes.²

Além disso, há um interesse no melhor entendimento da história natural e do prognóstico da PAC por tentar definir os sistemas de escore diagnóstico, para guiar o local de cuidados (ambulatorial, internação em enfermaria ou UTI), e por aplicar um número de marcadores séricos (ex: proteína C reativa, procalcitonina, etc), para prognosticar a evolução.² Novos agentes antibióticos foram disponibilizados para pacientes ambulatoriais e internados, e diversas classes de antibióticos se tornaram disponíveis, porém a utilidade de alguns desses agentes foi limitada por novos achados de toxicidade, que não foram evidentes quando dos estudos para registro dessas medicações (ex: gatifloxacina e teletromicina). Outros paradigmas para terapia têm avançado com uma focalização para melhor definir a duração ótima da terapia e o papel de terapias associadas, para aqueles pacientes com doença grave, incluindo o uso de corticosteróides e proteína C ativada.²

HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO DE PAC

A maioria dos estudos de PAC examinou os prognósticos a curto termo da doença, com enfoque sobre a mortalidade em 30 dias, ou a mortalidade durante a internação. Kaplan e cols.¹³ avaliaram o impacto, a longo prazo (taxa de mortalidade em um ano), de pacientes idosos com PAC. Os autores compararam 158.960 pacientes com PAC a 794.333 pacientes-controle, internados por outras causas (5 para cada paciente), pareados para idade, sexo e raça. Enquanto a mortali-

dade intra-hospitalar para pacientes com PAC excedeu aquela dos indivíduos controle (11% versus 5,5%, respectivamente), as diferenças na taxa de mortalidade em um ano foram mesmo mais dramáticas (40,9 versus 29,1%, respectivamente). A alta taxa de mortalidade foi impressionante, e as diferenças não puderam ser explicadas pelos tipos de doença subjacente. Esses dados persistiriam, mesmo se só os sobreviventes hospitalares fossem examinados. Esses achados tornam claro que PAC é muito mais que uma doença auto-limitada para aqueles que sobrevivem, e que a taxa de mortalidade, em um ano, dos pacientes idosos com PAC é quatro vezes mais alta que a taxa de mortalidade intra-hospitalar, com um em cada três sobreviventes de PAC morrendo no ano subsequente, seguindo a alta hospitalar. A exata causa da morte não foi estudada neste trabalho, porém a população era, em geral, idosa, com 85% dos pacientes com mais de 65 anos, inclusão de pacientes de asilos e 70% tinham uma co-morbidade clínica. Um estudo escandinavo mais antigo¹⁴ reportou uma taxa de sobrevida em 10 anos mais baixa nos pacientes maiores de 60 anos com PAC, comparados com uma população da mesma idade sem PAC. Neste estudo, o risco relativo de morte em pacientes com PAC foi 1,5, comparado com aquele em pacientes sem PAC, e a taxa de sobrevida em 10 anos foi 39%, comparada com 61% na população sem PAC, com muitas das mortes relacionadas a doença cardiovascular e subsequente pneumonia. Esses dados enfatizam que PAC requerendo internação hospitalar é uma doença que deve ser evitada, se possível, principalmente no idoso.

ÍNDICES CLÍNICOS

Os sistemas de escore mais tradicionalmente usados são: 1) o PSI (índice de gravidade da pneumonia), baseado em 20 variáveis e que enfatiza, primordialmente, a idade e as comorbidades; 2) o CURB-65 (confusão mental, nível de uréia, frequência respiratória, pressão arterial e idade maior que 65 anos) e a sua versão simplificada CRB-65, que é também adequado para avaliação fora do hospital. Recentemente, CURB-65 e CRB-65 foram considerados igualmente bons para realizar a predição de um alto risco de mortalidade, mesmo quando usados em países de baixa renda.¹⁵ Se bem que validados por vários estudos (especialmente o PSI), esses índices são prejudicados por diversas limitações. Primeiro, eles podem superestimar ou subestimar a gravidade clínica e a taxa de mortalidade, resultando, portanto, na possibilidade de tratar pacientes de alto risco em casa, ou hospitalizar pacientes que poderiam ser tratados satisfatoriamente em casa, ou retardar os cuidados intensivos para casos graves, ou, finalmente, admitir em unidades de terapia intensiva pacientes para os quais o tratamento em enfermaria seria adequado. Como consequência final, o uso desses sistemas de escore poderia, paradoxalmente, levar uma parte dos pacientes de PAC, ou a prognósticos po-

bres, ou a riscos relacionados à internação hospitalar e na UTI, e a custos que poderiam ser evitados. Um outro fator limitante é representado pela atitude médica em relação ao conhecimento desses índices na prática clínica, especialmente o PSI, cujo cálculo é incômodo.

Dados de um grande estudo populacional¹⁶ indicaram que uma pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg foi o melhor preditor hemodinâmico de mortalidade e/ou da necessidade de cuidado intensivo e, portanto, poderia representar a única medida de pressão sanguínea (omitindo-se, então, a pressão diastólica) para calcular escores CRB-65. Este índice CRB-65 simplificado mostrou uma performance de predição equivalente ao CRB-65 e ao CURB-65.

Um grande estudo,¹⁷ recentemente, definiu um novo e promissor escore para identificar PAC grave (o acrônimo SMART-COP), baseado nos seguintes dados: pressão sanguínea sistólica (2 pontos), envolvimento radiológico multilobar (1 ponto), nível de albumina sérica baixo (1 ponto), frequência respiratória alta (1 ponto), taquicardia (1 ponto), confusão mental (1 ponto) e hipoxemia, oxigenação e pH arterial baixo (2 pontos). Um índice mais simples (SMRT-CO) foi também derivado, para ser utilizado em grupos de cuidados primários. Um escore SMART-COP de, no mínimo, 3 e um SMRT-CO de, no mínimo, 2 pareceram acurados, na medida em que eles identificaram na apresentação 92% e 90%, respectivamente, dos pacientes que vieram a necessitar de cuidados intensivos. Além do mais, ambos os índices mostraram maior sensibilidade e melhores valores preditivos positivos e negativos, para o mesmo prognóstico, quando comparados com o PSI e o CURB-65. Mesmo esses novos índices, contudo, ainda demonstram uma limitada especificidade; portanto uma apreciável percentual de pacientes ainda seria admitido desnecessariamente na UTI, com, conseqüentemente, elevados riscos e custos relacionados a essa internação. Por outro lado, este limite no poder de discriminação de escores é, provavelmente, inevitável, se um teste com alta sensibilidade deve ser preferido, com objetivo de evitar subestimação de condições clínicas sérias em pacientes que realmente necessitam de UTI.

Myinc e cols.¹⁸ tentaram melhorar esta limitação, propondo um índice de CURG-idade que consiste em atribuir pontos para alguns parâmetros (2 pontos considerados para idade - 65 e 85 anos - e uréia 7-11 mmol/L). Este índice revelou uma mais alta especificidade em identificar pacientes com PAC grave, sem perder a sensibilidade, quando comparado com o CURB-65.

Rello e cols.¹⁹ sugeriram uma ferramenta para avaliação de gravidade em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, internados na UTI, para prever a mortalidade. Compararam sua utilização com o escore APACHE II (avaliação da fisiologia aguda e doença crônica) e os critérios da ATS/IDSA, como um índice prognóstico em pacientes com PAC requerendo internação na UTI. Este escore foi desenvolvido baseado no

conceito PIRO (predisposição, insulto, resposta e disfunção orgânica), incluindo a presença das seguintes variáveis: co-morbidades (DPOC, imunocomprometimento), idade maior que 70 anos, opacidades multilobares na radiografia de tórax, choque, hipoxemia grave, insuficiência renal aguda, bacteremia e presença da síndrome de angústia respiratória do adulto. O escore PIRO foi obtido na UTI, dentro de 24 horas da internação, e um ponto foi dado para cada característica presente. A variação de (0 a 8 pontos) foi considerada. O escore PIRO médio foi, significativamente, mais alto em pacientes não sobreviventes que em sobreviventes. Além do mais, a análise de variância mostrou que níveis mais altos de PIRO foram, significativamente, associados com maior mortalidade, um período mais prolongado de estada na UTI e, ainda, com uma maior permanência em ventilação mecânica. Os autores concluíram que o escore PIRO funcionou bem como uma ferramenta de predição de mortalidade em pacientes com PAC requerendo internação na UTI, com uma melhor performance que o APACHE II e os critérios ATS/IDSA, nesse grupo de pacientes.

Apesar dos vários índices para prognóstico, uma boa avaliação clínica e o bom senso do médico são fundamentais na abordagem inicial do paciente com pneumonia adquirida na comunidade.

BIOMARCADORES

Numerosos estudos têm, recentemente, investigado vários biomarcadores para prover os médicos com mais acurados dados para avaliação do risco de mortalidade e gravidade dos pacientes com PAC. Níveis de cortisol podem representar um relevante preditor de gravidade e prognóstico de PAC a um grau similar ao PSI, e podem ser melhores que outros parâmetros laboratoriais, tais como contagem de leucócitos, procalcitonina e proteína C reativa.²⁰ Salluh e cols.²¹ investigaram o valor preditivo da resposta adrenal em pacientes com grave pneumonia adquirida na comunidade, admitidos à UTI. Setenta e dois pacientes foram elegíveis para o estudo. Utilizando a mortalidade hospitalar como a maior medida prognóstica, demonstraram que níveis de cortisol em não sobreviventes foram mais altos que em sobreviventes e que a performance de predição do cortisol basal para mortalidade intrahospitalar (área sob curva ROC = 0,77; intervalo de confiança 95% = 0,65-0,90; melhor corte para cortisol 25,7 µg/dL) foi melhor que os índices APACHE II (fisiologia aguda e avaliação de saúde crônica), CURB-65 e SOFA (avaliação seqüencial de disfunção orgânica), assim como para d-dímero ou PCR. Detectaram insuficiência de corticosteróides associada à doença crítica em 29 pacientes (40,8%).

Em um outro estudo do Japão, as medidas de hormônio adrenocorticotrópico sérico (ACTH) e do cortisol, em pacientes com PAC, mostraram uma correlação direta com o escore do estudo PORT (*pneumonia*

patient outcomes research team) e a extensão da disfunção adrenal foi significativamente associada com a sobrevida e a duração da hospitalização.²²

A arginina vasopressina (AVP), produzida pelos neurônios do hipotálamo, é estocada e liberada a partir da glândula pituitária posterior, seguindo diferentes estímulos, tais como hipotensão, hipoxia, hiperosmolaridade, acidose e infecções. Esta substância tem propriedades vasoconstritoras e antidiuréticas e tem potencial para restaurar o tônus vascular na hipotensão por vasodilatação. A AVP é derivada de um grande precursor (prepro-AVP) junto com outros dois peptídeos de função desconhecida, a neurofisina II e a copeptina, que é a parte carboxi-terminal do precursor. Medidas dos níveis de AVP têm limitações, devido a sua meia vida curta e à sua instabilidade. A copeptina é um peptídeo mais estável. As concentrações de copeptina espelham fielmente aquelas de AVP e estão, também, elevadas em sepse e choque séptico.

O valor prognóstico do peptídeo atrial natriurético (ANP) e da vasopressina (AVP), cujos níveis estão aumentados na insuficiência cardíaca e também na sepsis, foi analisado em uma bem definida coorte de 589 pacientes com PAC e comparados com PCR, PCT, e o escore CRB-65.²³ Em particular, pela meia vida baixa do ANP e da AVP, bem como pela sua instabilidade e ligação plaquetária do AVP, os fragmentos precursores de ambos os hormônios, peptídeo pró-natriurético médio-regional (MR-pro-ANP) e pro-vasopressina C-terminal (CT-pro-AVP, que é a copeptina) foram medidos como alvos diagnósticos. Os níveis de MR-pro-ANP e copeptina diretamente refletem a liberação de seus hormônios ativos rapidamente degradados, ANP e AVP. Ambos aumentaram com o aumento da gravidade da PAC, classificada de acordo com escore CRB-65. Em pacientes que morreram no seguimento de 28 dias, os níveis médios de MR-pro-ANP e CT-pro-AVP foram significativamente mais altos que em sobreviventes e, na análise de regressão multivariável, aumentados níveis de MR-pro-ANP e CT-pro-AVP foram os mais fortes preditores de mortalidade. Uma correlação positiva entre PSI e níveis de MR-pro-ANP e CT-pro-AVP foi, também, observada em dois estudos adicionais,^{24,25} portanto, sugerindo que esses marcadores são úteis na avaliação do prognóstico em pacientes com PAC. Muller e cols. estudaram a copeptina em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Em pacientes que morreram, os níveis de copeptina, na internação, eram significativamente maiores que nos sobreviventes.²⁶

Mais recentemente, peptídeos precursores da endotelina-1 (pro-ET-1) foram testados com imunoensaio em 281 pacientes com PAC.²⁷ O peptídeo precursor indiretamente mede a liberação de endotelina madura (ET-1), que é um potente agente vasoconstritor, sintetizado principalmente pelas células endoteliais, e que é expresso no coração e pulmão em resposta à endotoxemia. Como a pneumonia adquirida na comunidade

é a mais importante precursora de sepse, os autores encontraram que níveis de pro-ET-1 foram correlacionados com a gravidade da PAC, assim como foram normalizadas com a resolução da doença e predisseram o achado mais tardio de bacteremia em pacientes com PAC. Além do mais, níveis de pro-ET-1 na internação foram preditores independentes de mortalidade em curto prazo e da necessidade de UTI, com uma acurácia prognóstica superior aos parâmetros laboratoriais medidos comumente.

Em um estudo prospectivo, Chalmers e cols.²⁸ encontraram que o nível de PCR (proteína C reativa) menor que 100mg/dL está correlacionado com reduzido risco de mortalidade em 30 dias, menor necessidade de ventilação mecânica e/ou suporte cardíaco e menor incidência de pneumonia complicada, e que a insuficiência da PCR de cair pelo menos 50% no quarto dia foi fortemente associada com pobre prognóstico. Eles concluíram que PCR é um marcador independente de gravidade da PAC e que os clínicos podem usar PCR no dia 3 do tratamento, como no estudo de Menendez e cols.,²⁹ ou no dia 4, como parâmetro de avaliação da resposta ao tratamento.

Contudo, Hirakata e cols.³⁰ têm sugerido que procalcitonina (PCT), um biomarcador de infecção bacteriana, mais que a PCR na internação, poderia ser útil para estimar a gravidade da PAC. Níveis de PCT na internação também mostraram uma mais alta acurácia prognóstica para predizer prognósticos desfavoráveis, quando comparados com o PSI, o CURB-65 e a contagem de leucócitos em pacientes com PAC por *Legionella*.³¹ Contudo, entre 1651 pacientes em 28 salas de emergência, a PCT não adicionou informação prognóstica para a maioria dos pacientes com pneumonia.³² Entretanto, entre grupos de risco mais altos (como predito pelo PSI), baixos níveis de PCT predisseram uma reduzida mortalidade, portanto, indicando que um uso seletivo da procalcitonina, como um adjunto para as regras existentes, pode oferecer informação prognóstica adicional para pacientes de alto risco.

Os TREM-1 (receptores de gatilho expressos sobre células mielóides) são receptores ativadores expressos sobre a superfície dos neutrófilos e monócitos maduros, quando estimulados por bactérias ou fungos, e que levam à amplificação da resposta inflamatória. Esses foram medidos no plasma e soro de uma bem documentada coorte de 302 pacientes consecutivos com PAC,³³ sem mostrar qualquer correlação com outros marcadores de infecção, nem demonstrar qualquer utilidade para evidenciar a causa e o grau de gravidade da pneumonia, nem predizer o prognóstico da doença. Ao contrário das taxas séricas de TREM-1, a medida da produção local de TREM-1 solúvel, através da medida deste no líquido do lavado broncoalveolar, poderia prover resultados mais confiáveis como marcador de infecção, mesmo se a broncoscopia não estiver recomendada para o cuidado de rotina de pacientes com PAC.

ESTUDOS GENÉTICOS

O uso de estudos genéticos para definir susceptibilidade à doença é um dado emergente na Medicina em geral. Quasney e cols.³⁴ fizeram um estudo coorte prospectivo de 402 pacientes adultos com PAC e detectaram seus genótipos para comparar a presença de polimorfismos na proteína B do surfactante pulmonar (SP-B+1580) com o prognóstico. Quarenta e cinco por cento tinham genótipo timidina-timidina (TT); 40% genótipo citosina-timidina (genótipo CT) e 15% tinham polimorfismo citosina-citosina (CC). Pacientes com genótipo CC foram mais prováveis de requerer ventilação mecânica que aqueles com genótipo TT (36% comparados com 9%), e foram também mais prováveis de desenvolver choque séptico (20% comparados com 5%) e SARA (8,5% comparado com 0,5%). Os autores concluíram que portadores do alelo 'C' no local SP-B+1580, especialmente o genótipo CC, carrega pior prognóstico na PAC.³⁴

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM PAC

O quadro clínico dos pacientes com pneumonia pneumocócica adquirida na comunidade consiste de febre, dispnéia, tosse seca ou produtiva, calafrios e dor torácica homolateral, algumas vezes muito intensa, com limitação da expansibilidade torácica. Tal sintomatologia aparece abruptamente em um paciente imunocompetente e é mais freqüente em pacientes jovens. Em pacientes mais idosos, o padrão pauci-sintomático é mais freqüente.³⁵ Algumas vezes, os pacientes apresentam taquipnéia e, nas formas mais graves hipoxemia, cianose.³⁶ Nos pacientes idosos, a pneumonia pneumocócica pode se apresentar com sintomas atípicos, tais como confusão mental ou delírio, que são frequentemente associados com formas mais graves.³⁷ Ao exame físico, os achados auscultatórios incluem estertores crepitantes ou sopro tubário próximo ao segmento ou lobo envolvido.

O tabagismo está associado com um substancial risco para bacteriemia pneumocócica. Um relato mostrou que o fumo foi o mais forte fator entre múltiplos riscos para doença pneumocócica invasiva em adultos imunocompetentes não idosos.³⁸ Os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica em uso de corticosteróides inalados tem um risco aumentado para hospitalização por pneumonia e para hospitalização por pneumonia seguida por morte dentro de 30 dias, entre os pacientes idosos. O hábito de fumar tem, também, sido identificado como um risco para infecção por *Legionella*.³⁹

DIAGNÓSTICO

O mais comum agente de pneumonia adquirida na comunidade é o *S. pneumoniae*. A pneumonia pneumocócica bacteriêmica contribuiu com 9-18 casos por 100.000 adultos, nos Estados Unidos da América, na última década.⁴⁰ Este agente pode estar associado com

formas mais graves de pneumonia e é também o mais freqüente germe, levando à hospitalização em todas as faixas etárias.⁴¹ Os pacientes com PAC são categorizados, em relação à gravidade, pela idade, a presença de doença clínica coexistente ou de um fator de risco (idade avançada, abuso de álcool, tabagismo, hipoesplenismo, deficiência imune, diabetes mellitus, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma). A asma é um fator de risco independente para doença pneumocócica grave invasiva e o risco de pneumonia em asmáticos é duas vezes maior que em pacientes não asmáticos.⁴² Juhn e cols.,⁴³ em um recente estudo, demonstraram que adultos com asma poderiam ser de maior risco para doença pneumocócica grave.

O diagnóstico de PAC é baseado em sintomas clínicos, imagem radiológica do tórax e testes microbiológicos disponíveis. O método de imagem inicial de escolha é uma radiografia de tórax, em PA e perfil.⁴⁴ Este exame confirma os achados de semiologia e mostra outras informações (cavitação, derrame pleural, lobos envolvidos e diagnósticos alternativos). Muitas vezes, contudo, uma radiografia de tórax não é diagnóstica. A tomografia computadorizada de tórax tem aumentada sensibilidade para achados radiológicos e podem melhor diferenciar padrões radiográficos de outras etiologias.⁴⁵

Estudos laboratoriais devem ser realizados em pacientes com PAC admitidos ao hospital, para avaliar a gravidade da doença e possíveis complicações. Aí se incluem hemograma completo, bioquímica básica (uréia e creatinina sérica), eletrólitos (sódio e potássio), glicose e avaliação funcional hepática. A avaliação da oxigenação, por oximetria de pulso ou análise da gasometria arterial, é mandatória em pacientes com PAC grave.⁴⁶ Cunha avaliou os níveis de ferritina sérica em 14 pacientes com PAC por *Legionella* sorotipo 1 e detectou aumento acentuado (maior que 2 vezes o normal) em todos os pacientes. Nenhum desses pacientes era portador de qualquer doença associada a níveis elevados de ferritina sérica. Comparados com pacientes hospitalizados com outras condições, pareados para idade e gravidade de doença, estes últimos mostraram níveis séricos de ferritina normais ou levemente aumentados. Este aumento detectado nos pacientes com *Legionella* retornou aos níveis normais em 1-2 semanas.⁴⁷

Hemoculturas, culturas de escarro, teste do antígeno para *Legionella* e teste do antígeno para pneumococo são recomendados na PAC grave. A difícil decisão é escolher testes apropriados para pacientes individuais que mostrarão informação útil e conseguirão diminuir os resultados falso-positivos, que podem levar a decisões inapropriadas.⁴⁸

Os pacientes admitidos a uma unidade de terapia intensiva devem ter hemoculturas coletadas, mesmo que já tenham recebido antibioticoterapia. Hemoculturas em pacientes com PAC grave são mais prováveis

de ser positivas para *S. aureus* meticilina-resistentes (MARSA) e bacilos Gram negativos, germes que não são tratados com regimes de tratamento empírico correntemente recomendados. A *Legionella* é um mais provável organismo em PAC grave em UTI, comparado com grupos ambulatoriais e não-UTI.⁴⁵ Os dados de hemoculturas são relativamente baixos (porém semelhantes em outras infecções) e, quando se analisam decisões de tratamento, o impacto das culturas de sangue é menor. Alguns resultados falso-positivos são associados com prolongamento da permanência hospitalar, possivelmente relacionado a alterações no tratamento baseado no resultado preliminar, mostrando cocos Gram positivos que, eventualmente, se provam ser estafilococos coagulase-negativos.^{49,50} Além disso, resultados de hemoculturas falso-positivas têm levado a significativo aumento do uso de vancomicina.⁴⁹ O Consenso ATS/IDSA recomenda que hemoculturas sejam opcionais para todos os pacientes internados com PAC, mas devem ser realizadas seletivamente. O uso de terapia antibiótica prévia diminui para a metade o número de hemoculturas positivas.⁵¹ Portanto, quando realizadas coletas para hemoculturas, estas devem ser obtidas antes do uso de antibióticos. Contudo, quando fatores de risco múltiplos para bacteremia estão presentes, resultados de hemoculturas após início da terapia antibiótica são, ainda, positivos em até 15% dos casos⁴⁹ e são, portanto, ainda desejáveis nesses casos. A mais forte indicação para hemoculturas é PAC grave. Pacientes com essa apresentação são mais prováveis de estar infectados com outros patógenos que não *S. pneumoniae*, incluindo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, e outros bacilos Gram-negativos.⁸ O teste do antígeno do pneumococo pode também ser realizado.⁵²

A despeito dos métodos diagnósticos, o médico só consegue estabelecer o germe causador da PAC em 30-50% dos casos, e em número menor ainda na sala de emergência.⁵³

Portanto, o papel de estudos diagnósticos para guiar a terapia permanece incerto. Tem sido demonstrado que não houve diferença entre o período de hospitalização e a mortalidade em 30 dias, entre terapia antibiótica dirigida contra um patógeno e o tratamento de largo espectro empírico.⁵⁴ Há, contudo, uma série de razões para tentar identificar precisamente o patógeno na PAC: confirmar o diagnóstico, guiar a escolha antibiótica, definir as sensibilidades e reduzir os efeitos colaterais dos antibióticos e o custo.⁴⁵ A identificação também provê informação epidemiológica sobre novos patógenos emergentes, tais como síndrome respiratória aguda (SARS), agentes de bioterrorismo e outros organismos recentemente detectados causando PAC, como o *S. aureus* resistentes a meticilina (MARSA)⁵⁴ e o *Acinetobacter baumannii*.⁵⁵

Pneumonia e gangrena pulmonar são sequelas de PAC e representam entidades distintas ao longo do espectro de doenças pulmonares infec-

ciosas. O precoce reconhecimento e o tratamento dessas complicações são críticos, pois os pacientes frequentemente requerem internação em unidades de terapia intensiva, ventilação mecânica, drenagem agressiva de fluidos infectados e possível intervenção cirúrgica. O retardo no tratamento pode resultar em sepse, insuficiência de múltiplos órgãos e, até mesmo, óbito.⁵⁶ Nenhum estudo prospectivo avaliou a ocorrência de pneumonia necrotizante ou gangrena pulmonar. Antes de 1994, menos de 150 casos de gangrena pulmonar tinham sido descritos em língua inglesa.⁵⁷ Mais recentemente, três casos adicionais de gangrena pulmonar foram incluídos, em uma revisão de 308 casos de pneumonia associados a empiema.⁵⁸ Krishnadasan e cols.⁵⁹ reportaram cinco pacientes que se submeteram à ressecção pulmonar para gangrena pulmonar, durante um período de 8 meses, em 1999, o que ilustra que ocorriam subrelatos previamente.

ORGANISMOS RESISTENTES

S. pneumoniae resistente à penicilina é comumente visto em certas localizações geográficas. Nos Estados Unidos da América, a prevalência de pneumonia por *S. pneumoniae* resistente à penicilina é de, aproximadamente, 34%. A resistência a macrolídeos ocorre em 30% dos casos. Há evidência de que o uso recente de terapia antimicrobiana prediz a resistência pneumocócica, e isto implica em que os pacientes devam ser tratados com um antibiótico diferente do que aquele previamente recebido.⁶⁰ A resistência parece ter chegado a um *plateau*, e pode ter começado a diminuir.⁶¹ Isso pode ser atribuído a intervenções, tais como a vacina pneumocócica conjugada, que cobre os sorotipos que são mais prováveis de expressar resistência,⁶² e o desenvolvimento potencial de imunidade.

Relatos de *S. aureus* meticilina-resistentes foram, inicialmente, descritos em grupos de pacientes em casas de cuidados de saúde. Se bem que este organismo predomine em infecções da pele e tecidos moles, ele também tem sido relatado em PAC.⁶³ Recomendações correntes para cobertura antibiótica empírica podem ser inadequadas para PAC por MARSA. As Espécies de MARSA da comunidade e hospitalar são diferentes. Ambas têm um gen *mecA* que dá resistência universal a meticilina e beta-lactâmicos; contudo, o MARSA da PAC exibe um mais largo espectro antibiótico que a espécie hospitalar. Uma outra característica da espécie PAC-MARSA é o gen para leucocidina Panton-Valentine (PVL), que causa destruição leucocitária e necrose tecidual. A apresentação da pneumonia PAC-MARSA tem sido descrita com a presença de lesões cavitárias na apresentação inicial.⁵⁴ Os estafilococos MARSA adquiridos na comunidade parecem ser susceptíveis a clindamicina, trimetoprim+sulfametoxazol, daptomicina e doxiciclina, e esses antibióticos podem ser considerados com linezolida e vancomicina.⁶⁴

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

A investigação sorológica e o teste do Antígeno urinário para *S. pneumoniae* e *L. pneumophila* sorotipo 1 são recomendados para aqueles com pneumonia grave.⁶⁵

Testes de antígenos urinários parecem ter maior positividade em pacientes com doença mais grave.^{66,67} Para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, as principais vantagens do teste do antígeno são: a rapidez do resultado (aproximadamente 15 minutos), a simplicidade, a especificidade razoável em adultos e a capacidade de detectar pneumococo após a terapia antibiótica ter sido iniciada. Estudos em adultos mostram uma sensibilidade de 50 a 80% e uma especificidade de mais que 90%.⁶⁸⁻⁷⁰ A desvantagem é o custo relativamente alto. Resultados falso-positivos têm sido vistos em crianças com doenças respiratórias crônicas, que são colonizadas com pneumococo,⁷¹ e em pacientes com um episódio de PAC nos 3 meses prévios,⁷² porém não parece ser um problema significativo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica colonizados.⁷²

Para o diagnóstico de pneumonia por *Legionella*, diversos antígenos urinários são disponíveis, porém todos só detectam a *L. pneumophila* sorogrupo 1. Se bem que este grupo contribui para 80 a 90% dos casos de doença por *Legionella* adquiridos na comunidade, outros sorogrupos predominam em locais específicos.^{73,74} A sensibilidade é de 70-90% e a especificidade de, aproximadamente, 99% para a detecção da *Legionella* sorogrupo 1. A urina é positiva para o antígeno no primeiro dia da doença e continua positiva por semanas.^{70,73}

A radiografia de tórax é a pedra fundamental do diagnóstico de pneumonia em estudos clínicos. Contudo, seu papel como uma ferramenta prognóstica é muito menos claro. Enquanto infiltrados multilobares têm sido associados a um pior prognóstico em pacientes com PAC,⁷⁵ só a presença de derrame pleural está incluída no índice PSI.⁷⁶ No CURB-65, nenhum aspecto radiológico é considerado na avaliação.⁷⁷ Se bem que seja comum repetir a radiografia de tórax dentro de 24-48 horas da internação ao CTI, em pacientes com PAC, há muito poucos dados sobre a relevância clínica de alterações em imagens radiográficas nesses pacientes, nesta situação.⁷⁸ Bacteremia está associada com um maior risco de mortalidade na maioria dos grandes estudos de coorte de PAC.⁷⁵ A força da associação com mortalidade é confundida pelo fato de que a bacteremia é, também, mais comum em pacientes com co-morbidades, tais como insuficiência orgânica crônica e alcoolismo. Além do mais, realizar hemoculturas é de pouca utilidade em pacientes de baixa gravidade.^{79,80} Lisboa e cols.,⁸¹ em um estudo coorte de pacientes com PAC grave requerendo admissão na UTI, compararam o valor prognóstico da progressão radiológica de infiltrados pulmonares nas

primeiras 48 horas e a presença de bacteriemia. A progressão dos infiltrados pulmonares nas primeiras 48 horas foi um dado preditor independente adverso, com valor significativo, aumentando três vezes o risco de morte.

ESCOLHA DA TERAPIA EMPÍRICA

Divergentes opiniões e recomendações ainda existem com vistas a diversos aspectos do tratamento empírico, principalmente devido a diversas limitações dos estudos existentes (faltam especialmente estudos comparativos apropriados), às características diferentes das populações dos estudos e às diferenças geográficas na prevalência de patógenos e sua resistência às drogas. Por essas razões, médicos devem usar os consensos simplesmente como um modelo, e considerar dados epidemiológicos locais, se possível.⁸²

TRATAMENTO

Correntemente, a necessidade de cobertura de patógenos atípicos para tratamento empírico de pacientes ambulatoriais (PAC discreta a moderada) é mandatória, por alguns consensos,^{8,83} porém considerada uma opção, por outros.^{84,85} Uma grande meta-análise mostrou um sucesso clínico ou mortalidade semelhante entre classes antibióticas recomendadas comumente e, portanto, não sugeriram nenhuma necessidade para cobertura de atípicos neste grupo.⁸⁶

No conjunto, essas considerações também chamam a atenção para a reavaliação da monoterapia com macrolídeos, como a primeira escolha para PAC em pacientes ambulatoriais,⁸ mais que monoterapia com beta-lactâmicos.^{84,85}

Pacientes Internados

Uma extensa meta-análise de estudos randomizados e controlados (ERCs), que compararam regimes com ou sem cobertura para atípicos, não encontraram nenhuma diferença em termos de mortalidade, sucesso clínico, erradicação bacteriológica ou taxa total de eventos adversos.⁸⁷ O braço da cobertura atípica mostrou um mais alto sucesso clínico só para pneumonia por *Legionella*.⁸⁷

Infelizmente, só uns poucos estudos são disponíveis diretamente, comparando a associação de beta-lactâmicos + macrolídeos com um regime de fluoroquinolonas, e tais ERCs são urgentemente necessários para clarificar este assunto. A combinação beta-lactâmico + azitromicina mostrou mais baixas taxas de mortalidade que a monoterapia com levofloxacina, quando usada em pacientes com PAC grave, enquanto nenhuma diferença na mortalidade foi detectada em casos não graves.⁸⁸

Monoterapia com moxifloxacina não pareceu ser inferior à combinação ceftriaxona+levofloxacina, em pacientes com PAC de maior gravidade (PSI classes III-V).⁸⁹

Novas drogas e novas abordagens

Níveis aumentados de resistência entre os maiores patógenos respiratórios têm impedido a atividade da terapia antimicrobiana, daí a necessidade para novas moléculas e classes de antibacterianos e novas abordagens.⁹⁰

Um grande estudo multicêntrico, em diversos países,⁹¹ confirmou a alta atividade *in vitro* da tigeciclina, contra os mais prevalentes patógenos da PAC isolados clinicamente, incluindo *S. pneumoniae* expressando tet (M) e *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL (betalactamases de espectro estendido). A tigeciclina foi comparada com levofloxacina, em pacientes com PAC hospitalizados,⁹² e mostrou similares taxas de cura, efeitos colaterais e descontinuação do tratamento. Sintomas gastrointestinais foram mais comuns com tigeciclina, enquanto enzimas hepáticas aumentadas ocorreram mais frequentemente com levofloxacina.

Uma revisão de seis estudos clínicos mostrou que a formulação farmacocineticamente aumentada de amoxicilina/clavulanato (comprimidos 2000/125mg duas vezes ao dia) determinou uma alta taxa de ambas as eficácias, clínica e bacteriológica (97,7% e 95,6%, respectivamente), mesmo em PAC causada por *S. pneumoniae* resistente a múltiplas drogas.⁹³

Tempo para iniciar terapia antibiótica

A evidência para o tempo exato de administração de antibióticos ainda é discutível, contudo, um estudo mostrou que pacientes que receberam antibióticos dentro de 2 horas realmente tiveram prognósticos piores.^{94,95}

Desvio de IV para VO

O correto tempo para o desvio da rota IV para VO, em pacientes com PAC grave, ainda é discutível.⁹⁶ Portanto, os critérios gerais de estabilização clínica, capacidade dos pacientes de ingerir medicação e um trato gastrointestinal normalmente funcionando são ainda preferíveis.

Duração do tratamento

A duração mais apropriada para terapia antibiótica para PAC é ainda controversa. Contudo, um número de ERCs^{97,98} favorecem um curto curso de tratamento (menos que 7 dias) para discreta-moderada PAC, a despeito da classe antibiótica considerada, com consequentes benefícios em termos de risco de resistência à droga, tolerabilidade do paciente, aderência e custos.

Terapias Associadas

A administração de moderadas doses de corticosteróides é legítima, em alguns pacientes gravemente doentes.⁹⁹ De fato, PAC pode ser complicada por insuficiência corticosteróide, relacionada à doença grave,¹⁰⁰ e o uso de esteróides sistêmicos, junto com antibioterapia, foi independentemente associado com reduzida mortalidade.¹⁰¹

Outras drogas recentemente associadas com uma diminuída mortalidade, em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, são as estatinas^{102,103} e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).¹⁰³

A sinvastatina inibe as respostas inflamatórias *in vitro* e em modelos murinos de inflamação pulmonar *in vivo*. A sinvastatina tem efeitos antiinflamatórios, nos compartimentos pulmonar e sistêmico de indivíduos expostos a LPS inalada. Trinta indivíduos saudáveis, em um estudo duplo cego, foram submetidos a inalação de LPS. Um grupo usou previamente sinvastatina 40mg e outro, 80mg. Medidas feitas 6 horas após, no lavado broncoalveolar, e 24 horas após, no plasma, evidenciaram que o pré-tratamento com sinvastatina reduziu a neutrofilia e os níveis de mieloperoxidase, diminuindo, ainda, o fator de necrose tumoral-alfa, as metaloproteinases de matriz 7, 8, e 9 e os valores da proteína C reativa no lavado broncoalveolar, alterações essas induzidas pelo LPS. Os autores observaram, também, uma diminuição da proteína C reativa no plasma. O lavado broncoalveolar de indivíduos, pós-inalação de LPS, revelou ainda uma elevação três vezes maior nos índices de NFκ-B, nos macrófagos. O pré-tratamento com sinvastatina reduziu este aumento em 35% (p<0.001). Não se observaram alterações significativas entre as duas doses de sinvastatina.¹⁰⁴

Recentemente, o envolvimento do sistema renina-angiotensina na patogênese e na evolução de pneumonia tem ganhado grande interesse. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina tem sido associado com mais baixo risco de pneumonia, particularmente em pacientes idosos, e pacientes em uso de IECA são menos sujeitos a morrer de pneumonia.^{105,106} Os IECA podem atuar por meio de dois mecanismos diferentes: o primeiro, a indução do reflexo de tosse, através da inibição da degradação dos peptídeos pró-tussígenos e substância P. O segundo seria um efeito imunomodulador, pela diminuição dos níveis de angiotensina II.^{107,108} Os níveis de enzima conversora da angiotensina sérica são também determinados geneticamente, através do polimorfismo inserção/deleção no intron 16 do gen da enzima conversora da angiotensina (ECA). O polimorfismo I/D tem contribuído com 47% da variância no nível de ECA, enquanto o genótipo D/D está associado com os mais altos níveis séricos da ECA.¹⁰⁹ Morimoto e cols.¹¹⁰ encontraram, em pacientes japoneses, que o alelo D da ECA era um fator de risco independente para pneumonia em idosos. Ewoudt e cols.¹¹¹ estudaram pacientes holandeses, da raça branca, e referiram que o polimorfismo I/D não estava associado a risco e prognóstico de pneumonia em pacientes da população da Holanda. Relatos têm mostrado marcadas diferenças étnicas entre polimorfismos dos componentes do sistema renina-angiotensina, especialmente do gen ECA.¹¹² A prevalência do genótipo DD é pequena nas populações asiáticas, comparadas

a brancos e africanos.¹¹³ Ewoudt e cols.¹¹¹ concluíram que maiores estudos devem ser feitos para esclarecer este tópico.

A drotrecogina-alfa ativada é a primeira terapia imunomoduladora aprovada para sepse grave. Nos Estados Unidos da América, o FDA recomendou o uso desta substância para pacientes com alto risco de morte. O critério sugerido foi um escore APACHE II igual ou maior que 25, baseado em uma análise de um subgrupo do estudo total. Contudo, a sobrevivência (redução de risco absoluto 9,8%) em pacientes tratados com drotrecogina-alfa ativada, no subgrupo de pneumonia adquirida na comunidade, foi equivalente àquela no subgrupo com escore APACHE II, igual ou maior que 25.¹¹⁴⁻¹¹⁶ A maior redução na mortalidade foi para infecção por *S. pneumoniae*.¹¹⁷ Dados subsequentes sugeriram que o benefício parece ser maior quando o tratamento é dado, tão precocemente quanto possível, na internação hospitalar. No subgrupo com PAC grave causada por um patógeno outro que não o pneumococo, em pacientes tratados com terapêutica antibiótica apropriada, não houve evidencia de que o uso de drotrecogina-alfa ativada tenha afetado a mortalidade.⁸

Oxigenioterapia

Entre pacientes com PAC grave, uma avaliação da oxigenação mais precoce e suplementação de oxigênio, quando apropriada, foram correlacionadas com um mais curto tempo para primeira dose do antibiótico e um mais baixo risco de mortalidade, sendo, portanto, recomendadas como parte do tratamento inicial.¹¹⁸ Pacientes que não requerem intubação imediata, mas que apresentam hipoxemia ou sofrimento respiratório, devem receber uma tentativa de ventilação não invasiva.¹¹⁹⁻¹²¹

Aqueles pacientes com PAC grave bilateral ou SARA, e que são colocados em prótese respiratória, devem ser ventilados com baixos volumes correntes (6mL/kg de peso corporal ideal).¹²²

PROGNÓSTICO

O prognóstico do tratamento é primariamente afetado por fatores associados com a gravidade da doença na apresentação e, conseqüentemente, com o grupo de cuidados. De fato, pacientes de UTI mostraram uma mais longa permanência hospitalar e uma mais alta taxa de mortalidade do que pacientes admitidos na enfermaria.⁶

INSUFICIÊNCIA DE TRATAMENTO

A insuficiência clínica do tratamento foi observada em 13% dos pacientes hospitalizados, e foi predominantemente determinada por sepse grave, infarto agudo do miocárdio, pneumonia progressiva ou pneumonia adquirida em hospital. Os médicos devem, portanto, manter uma alta vigilância clínica para essas complicações.¹²³

Menendez e Torres¹²⁴ publicaram uma útil revisão com vistas à interpretação e ao manejo da insuficiência do tratamento da PAC. A insuficiência do tratamento é definida como uma condição clínica com inadequada resposta à terapia antimicrobiana. A resposta clínica deve ser avaliada dentro das primeiras 72 horas de tratamento, enquanto que as imagens radiográficas podem demorar até seis semanas para limpeza total. A insuficiência de tratamento precoce é também considerada, quando suporte ventilatório e/ou choque séptico aparecem dentro das primeiras 72 horas.¹²⁴

A incidência de insuficiência de tratamento na PAC é de 10 a 15%, e a mortalidade está aumentada, aproximadamente cinco vezes, nestes casos. Os microorganismos resistentes e não usuais e as causas não infecciosas são responsáveis pela insuficiência do tratamento. Os fatores de risco estão relacionados à gravidade inicial da doença, à presença de co-morbidade, ao microorganismo envolvido e ao tratamento antimicrobiano implementado. As características dos pacientes e os fatores relacionados à resposta inflamatória têm sido relacionados a uma retardada resolução do processo e a um pobre prognóstico.¹²⁴

A abordagem diagnóstica à insuficiência de tratamento depende do grau de impacto clínico, dos fatores do hospedeiro e da causa possível. A reavaliação inicial deve incluir uma confirmação do diagnóstico de pneumonia, coleta de amostras microbiológicas não invasivas e novos estudos radiográficos. Uma abordagem conservadora de monitorização clínica e radiografias seriadas podem ser recomendadas em pacientes idosos com condições de co-morbidade que justifiquem uma resposta retardada. Estudos invasivos com broncoscopia para a obtenção do lavado broncoalveolar e do escovado protegido são indicados na presença de deterioração clínica ou insuficiência para estabilização do quadro. O estudo do lavado broncoalveolar deve incluir o estudo de padrões de células, para eliminar outras doenças não infecciosas e estudos microbiológicos completos. Após coleta de amostras microbiológicas, uma alteração empírica na terapia antibiótica é requerida, para cobrir um espectro microbiológico mais amplo.¹²⁴

Em um estudo em UTI, Jacob e cols.¹²⁵ encontraram 19% de causas não infecciosas imitando a PAC. Entre essas, incluíam-se pneumonite induzida por droga, aspiração de conteúdos gástricos, SARA, embolia pulmonar, linfangite carcinomatosa e edema pulmonar agudo.

PREVENÇÃO

Vacina para pneumococo

Existem dois tipos de vacina para pneumococo. A vacina pneumocócica polissacarídica e as vacinas pneumocócicas conjugadas (usadas em crianças). Atualmente existem no mercado brasileiro a vacina polissacarídica 23-valente, utilizada em adultos e a vacina conjugada 7-valente, usada em crianças. Esta última foi mais recen-

temente desenvolvida, e é uma vacina pediátrica que protege contra 7 sorogrupos de pneumococo. Está indicada para todas as crianças com menos de 2 anos e para crianças de 2 a 5 anos que apresentem risco elevado para doença pneumocócica, como anemia falciforme, crianças com HIV positivo, e aquelas imunocomprometidas ou com doenças crônicas graves.

Em junho de 2009 foi aprovada pela ANVISA para uso no Brasil a vacina pneumocócica conjugada 10-valente que apresenta 3 sorotipos adicionais 1, 5 e 7 F além dos outros já contidos na vacina conjugada heptavalente.

Recentemente foi apresentada ao Brasil uma nova vacina conjugada, a vacina Pneumocócica conjugada 13-valente que previne contra os 13 sorotipos mais resistentes aos antibióticos (os 6 sorotipos contidos na vacina conjugada heptavalente e mais 6 sorotipos da bactéria *S. pneumoniae*), que causam doenças graves tais como meningite e pneumonia.

A vacina pneumocócica polissacarídica foi a primeira a ser desenvolvida e protege contra 23 tipos desta bactéria. Ela não é eficiente para menores de 2 anos e necessita de reforço a cada 5 anos.

Os Consensos da ATS para PAC recomendam a vacina pneumocócica polissacarídica para um grupo de pacientes, incluindo os idosos, aqueles com condições de co-morbidades e tabagistas, a despeito da idade.¹²⁶ Grandes estudos recentes¹²⁷ e uma meta-análise¹²⁸ mostram uma proteção para doença pneumocócica invasiva; contudo, uma proteção contra pneumonia pneumocócica ou outra qualquer pneumonia não foi mostrada. Em contraste, em uma recente revisão sistemática da base de dados do Cochrane, a vacina não foi eficaz em evitar pneumonia ou morte em adultos, com ou sem doença crônica, ou nos idosos.¹²⁹ A despeito desta controvérsia, existe suficiente suporte para

mostrar o benefício da vacina de polissacarídeo pneumocócica em evitar bacteremia pneumocócica.¹³⁰ Este estudo demonstrou uma redução de 40-70% no risco de morte intra-hospitalar, e um diminuído risco de insuficiência respiratória em 33% dos casos. Outros estudos também têm sugerido que há uma redução de mortalidade intra-hospitalar para pneumonia, após vacinação antipneumocócica.¹³¹ Um estudo sugeriu que a vacina pode não ser eficaz em reduzir a incidência de pneumonia, mas pode reduzir a gravidade da infecção pneumocócica.¹³² Isto é verdade, particularmente em combinação com a vacina contra Influenza, na medida em que tem sido mostrado que as duas vacinas são aditivas em evitar pneumonia e doença pneumocócica invasiva.¹³¹

Igualmente, a vacina contra a influenza é eficaz para a prevenção de doenças respiratórias, incluindo influenza, pneumonia e a pneumonia bacteriana secundária que ocorre no grupo das infecções por Influenza A e B.^{133,134} No entanto, a vacina anti-influenza permanece subutilizada naqueles grupos de maior risco de complicações da Influenza.¹³⁵ Em pacientes hospitalizados com PAC, não há contra-indicação para a administração simultânea de vacina anti-pneumocócica e anti-influenza, dadas em locais diferentes.¹³⁶ Muitas pessoas que devem receber vacinas anti-influenza e anti-pneumocócica não as recebem. De acordo com uma pesquisa realizada em 2003, só 69% dos adultos maiores de 65 anos tinham recebido vacina para influenza no último ano, e só 64% tinham sido vacinados com a vacina com polissacarídeo pneumocócica.¹³⁷ Níveis de cobertura são mais baixos para pessoas mais jovens com indicação de vacinação. Entre adultos de 18-64 anos de idade com diabetes, 49% tinham recebido vacina anti-influenza e 37% a vacina anti-pneumocócica.¹³⁸

REFERÊNCIAS:

1. Medicare and medicaid statistical supplement, 1995. Health Care Financ Rev Stat Suppl 1995 :1-388.
2. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. Chest 2007;131:1205-15.
3. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2002;347:2039-45.
4. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia. Engl Emerg Infect Dis 2008;14:727-33.
5. Charles PG, Whitby M, Fuller AJ. Australian CAP study collaboration. The etiology of community-acquired pneumonia in Austrália: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. Clin Infect Dis 2008;46:1513-21.
6. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JE. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. Chest 2008;133:610-7.
7. Potena A, Simoni M, Cellini M. Management of community-acquired pneumonia by trained family general practitioners. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:19-25.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27-S72.
9. Nathwani D, Rubstein E, Barlow G, Davey P. Do guidelines for community-acquired pneumonia improve the cost-effectiveness of hospital care? Clin Infect Dis 2001;32:728-41.
10. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. Am J Med 2001;110:451-7.
11. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before and after design study. Clin Infect Dis 2004; 39:955-63.
12. Mehta RM, Niederman MS. Acute infectious pneumonia.

- In: Irwin RS, Rippe JM. Intensive Care Medicine. 6a ed. Philadelphia, 2008. p.822-47.
13. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163:317-23.
 14. Koivula I, Sten M, Makela PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12 year follow-up study. *Am J Med* 1999;159:1550-5.
 15. Zuberi FF, Khan JA. Prospective comparison of prediction rules of mortality risk for CAP in a developing country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:447-52.
 16. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63:698-702.
 17. Charles PG, Wolfe R, Whitby M. Australian community-acquired pneumonia collaboration. Grayson ML. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375-84.
 18. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Harrison BD. Simple modification of CURB-65 better identifies patients including the elderly with severe CAP. *Thorax* 2007;62:1015-6.
 19. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37:456-62.
 20. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:913-20.
 21. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JCR, Castro-Faria-Neto HC, Lapa e Silva JR, Bozza PT. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134:947-54.
 22. Gotoh S, Nishimura N, Takahashi O. Adrenal function in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:1268-73.
 23. Kruger S, Papassotiropoulos J, Marre R et al. CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 2007; 33:2069-78.
 24. Masia M, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal pro-vasopressin may predict prognosis community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007; 53:2193-201.
 25. Prat C, Lacombe A, Dominguez J. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect* 2007; 55:400-07.
 26. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:145-52.
 27. Schuetz P, Stolz D, Mueller B. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2008; 8-22.
 28. Chalmers JD, Singanayagan A, Hill AT. C- reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25.
 29. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalised community-acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447-52.
 30. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurinara S. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:170-4.
 31. Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:55-60.
 32. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008;52:48-58.
 33. Muller B, Gencay MM, Gibot S. Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:990-1.
 34. Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, et al. Association between surfactant protein B+1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:1115-9.
 35. Metlay JP, Schults R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
 36. Madeddu G, Fois AG, Pirina P, Mura MS. Pneumococcal pneumonia: clinical features, diagnosis and management in HIV-infected and HIV noninfected patients. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:236-42.
 37. Jansses JP, Krause KP. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4:112-24.
 38. Nuorti JP, Buttler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
 39. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
 40. Mundy L, Aurwaeter P, Oldack D et al. Community-acquired pneumonia. Impact of immune status. *Am J Crit Care Med* 1995;152:1309-15.
 41. Marrie T, Durant H, Yates E. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
 42. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a risk for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352:2082-90.
 43. Junh YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:719-23.
 44. Speets AM, Hoes AW, van der Graaf Y, et al. Chest radiography and pneumonia in primary care: diagnostic yield and consequences for patient management. *Eur Respir J* 2006;28:933-8.
 45. Talwar A, Lee H, Fein A. Community-acquired pneumonia: what is relevant and what is not? *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:177-85.
 46. Levin KP, Hanusa BH, Rofondi A, et al. Arterial blood gas and pulse oxymetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2001;16:590-8.
 47. Cunha BA. Highly elevated serum ferritin levels as a diagnostic marker for Legionella pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1789-91.
 48. Rello J, Bodi M, Mariscal D et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-

- acquired pneumonia. *Chest* 2003;123:174-80.
49. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:342-7.
 50. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
 51. Niederman MS, Bass JD, Campbell GD et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
 52. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
 53. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F et al. Etiology of severe pneumonia in the very old. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt1):645-51.
 54. Francis JDM, Lopatin U. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus carrying the panton-valentine leukocidin genes. *BMJ* 2005;40:100-7.
 55. Leung WS, Chu CM, Tsang KY. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006; 129:102-109.
 56. Tzeng DZ, Markman M, Hardin K. Necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene. Difficulty in diagnosis, evaluation and treatment. *Clin Pulm Med* 2007;14:166-70.
 57. Danner PK, McFarland DR, Felson B. Massive pulmonary gangrene. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;103:548-54.
 58. Weissberg D, Rafaely Y. Pleural empyema: 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1026-29.
 59. Krishnadasan B, Sherbin VL, Vallieres E. Surgical management of lung gangrene. *Can Respir J* 2000;7: 401-4.
 60. Vanderkooi OG, Low DE, Green K et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97.
 61. Doer GV, Richter SS, Miller A et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;41:139-48.
 62. Stephens DS, Zugbaier SM, Whitney CG et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005;365: 855-63.
 63. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
 64. Rice L. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med* 2006;119:11-9.
 65. Armitage K, Woodhead M. New guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:170-6.
 66. Yzerman EP, den Bôer JW, Lettinga KD, Schellekens J, Dankert J, Peters M. Sensivity of three urinary antigens tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in the The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2002;40:3232-6.
 67. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:222-6.
 68. Dominguez J, Gali N, Blanco S et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
 69. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
 70. Murdock DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3495-8.
 71. Navarro D, Garcia-Maset I, Gimeno C, Escribano A, Garcia-de-Lomas J. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4853-5.
 72. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW s. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003;37:153-4.
 73. Helbig JH, Uldum SA, Luck PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest *Legionella* Urine Antigen (EIA). *J Med Microbiol* 2001;50:509-16.
 74. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:64-9.
 75. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996;275: 134-41. risk patients with community-acquired patients.
 76. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM. A prediction rule to identify low-risk patients with acquired-community patients. *New Engl J Med* 1997;336:243-50.
 77. Lim WS, van del Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital. An international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-8.
 78. Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005;41:1709-16.
 79. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78-82.
 80. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;123:1142-50.
 81. Lisboa T, Blot S, Waterer GW, Canalis E, Mendoza D, Rodriguez A, Rello J. Radiologic progression of pulmonary infiltrates predict a worse prognosis in severe community-acquired pneumonia than bacteremia. *Chest*

- 2009;135:165-72.
82. Mandell L. Treatment of community-acquired pneumonia Down Under versus the United States: is it really that different? *Clin Infect Dis* 2008;46:1522-4.
 83. Antibiotic Expert Group. Therapeutic guidelines: antibiotic. 13th ed. North Melbourne, Australia: Therapeutic Guidelines Limited; 2006.
 84. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. European Respiratory Society Task Force in collaboration with the European Society for Clinical Microbiology and Infectious disease. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(suppl 6):1138-80.
 85. British Thoracic Society (BTS). Pneumonia Guidelines Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults-2004 update. Published on line on the BTS website www.britthoracic.org.uk/on april 2004.
 86. Maimon N, Nopmaneejumrulers C, Marras TK. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;31:1068-76.
 87. Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004418.
 88. Lodise TP, Kwa AQ, Cosler L. Comparison of β -lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized veterans affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3977-82.
 89. Torres A, Garau J, Arvis P, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study - a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499-509.
 90. Carbonara S, Monno L, Longo B, Angarano G. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:261-73.
 91. Bradford PA, Petersen PJ, Tuckman M, Jones CH. In vitro activity of tigecycline and occurrence of tetracycline resistance determinants in isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials for community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:882-6.
 92. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phases 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:329-38.
 93. File TM, JR. The development of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate for the management of respiratory tract infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(suppl 2):S131-S134.
 94. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
 95. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
 96. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A. When to switch therapy in patients with severe community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;148:625-6.
 97. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008;68:1841-54.
 98. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783-90.
 99. Annane D, Meduri GU. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: time to act! *Crit Care* 2008;12:166.
 100. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adults patients: consensus statements from an international task force by American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
 101. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007;30:951-6.
 102. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:1002-7.
 103. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, Pugh JA. Impact of statins and angiotensin-converting inhibitors on mortality of subjects hospitalized with pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31:611-7.
 104. Shyamsundar M, McKeown STW, O'Kane CM, Craig TR, Braun V, Thickett DR, Mattay MA, Taggart CC, Backman JT, Elborn JS, McAuley DF. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1107-14.
 105. Ohkubo T, Chapman N, Neal B. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Crit Care Med* 2004;169:1041-5.
 106. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A. The impact of prior outpatient ACE inhibitor use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2005;2:12.
 107. Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J et al. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor κ B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:826-8.
 108. Arndt PG, Young SK, Worthen GS. The angiotensin converting enzyme regulates lipopolysaccharide-induced pulmonary neutrophil influx through bradykinin and plasminogen activator inhibitor-1 pathways. (abstract). *Proc Am Thor Society* 2006;3:A337.
 109. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
 110. Morimoto S, Okaishi K, Onish M et al. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor pneumonia in elderly patients. *Am J Med* 2002;112:89-94.
 111. Ewoudt M W, Endeman H, Deneer VHM, Biema DH, Leufkens HGM, Saied-Tabataei FA, Ruven JT, van den Bosch JMM. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk and outcome of pneumonia. *Chest* 2008;133:220-5.
 112. Pereira AC, Mota GA, Bensenor I, et al. Effect of race, genetic population structure, and genetic models in two-locus association studies: clustering of functional renin-angiotensin system gene variants in hypertension association studies. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1421-8.
 113. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J*

- Hypertens 1999;17:657-64.
114. Laterre PF, Garber G, Levy H. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis data from PROWESS study. *Crit Care Med* 2005;33:952-61.
 115. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
 116. Ely EW, Laterre PF, Angus DC. Drotrecogina alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:12-9.
 117. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, et al. Systemic hosts responses in severe sepsis analysed by causative microorganisms and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003;37:50-8.
 118. Blot SI, Rodriguez A, Sole-Violan J. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2509-14.
 119. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of non invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
 120. Brochard I, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
 121. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.
 122. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
 123. Aliberti SW, Amir A, Peyrani P, Mirsaieidi M, Moffet BK, Myers J, Shaib F, Cirino M, Bordon J, Blasi F, Ramirez JA. Incidence, etiology, timing, and risks factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008;134:955-62.
 124. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2000;132:1348-55.
 125. Jacobs JA, De Brauwier EI, Ramsey G. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. *Respir Med* 1999;93:571-8.
 126. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto QA, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
 127. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
 128. Comu C, Yzebe D, Leophonte P, et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetents adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19:4780-90.
 129. Dear K, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000422.
 130. Fiaman DN, Abrutyn E, Spaude KA. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1093-101.
 131. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P et al. Addictive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23:363-8.
 132. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor G. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005;26:1086-91.
 133. Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost Benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003;21:2207-17.
 134. Spaude KA, Abrutyn E, Kirchner C et al. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007;167:53-59.
 135. Smith NM, Breese JS, Shay DK, et al. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:1-42.
 136. Harper S, Fukuda K, Uyeki TM et al. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee On Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-40.
 137. Public health and aging: influenza vaccination coverage among adults age > 50 years and pneumococcal vaccination coverage among adults > 65 years – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:987-92.
 138. Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons aged > 65 years and persons aged 18-64 years with diabetes or asthma – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1007-12.