

PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315

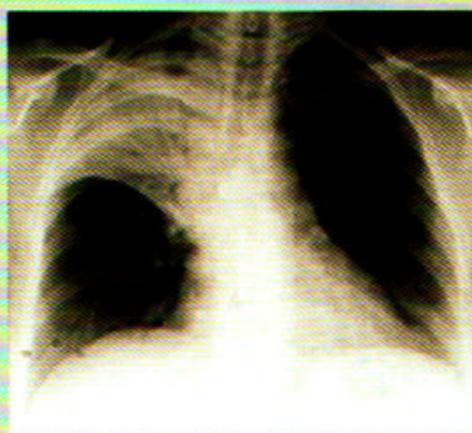
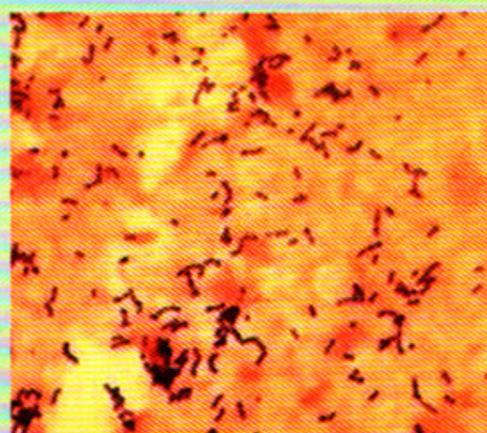
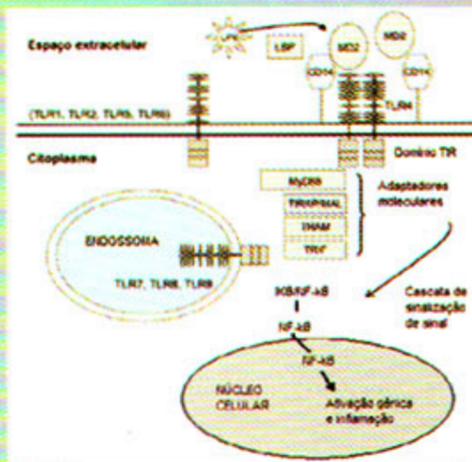
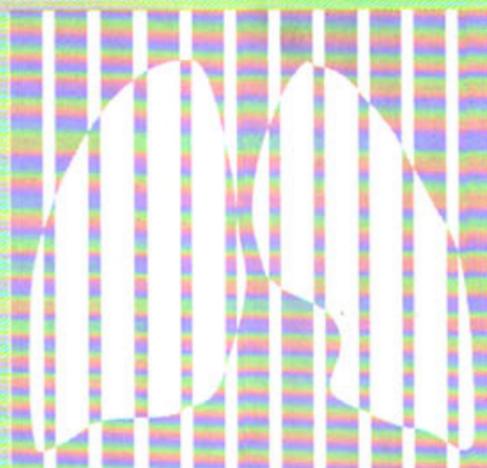
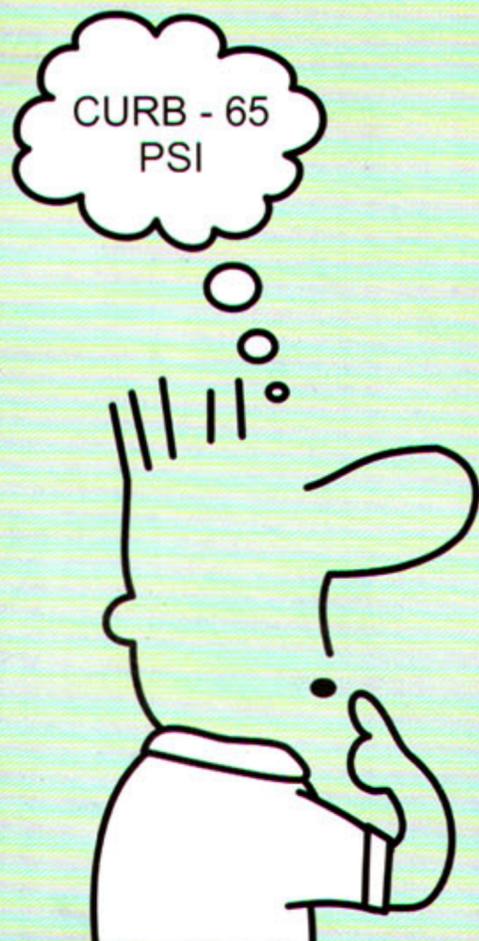


SOPTERJ

Suplemento de Pneumonia

Editor convidado: Rogério de Mattos Bártholo

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro



Artigos originais

- | | |
|---|-----|
| Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar. | S02 |
| Colonização bacteriana do trato respiratório. | S09 |
| Pneumonia adquirida na comunidade – aspectos recentes. | S12 |
| Estratificação de gravidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. | S26 |
| Uso de corticosteróides sistêmicos nas pneumonias adquiridas na comunidade. | S33 |
| Pneumonia associada à ventilação mecânica. | S37 |
| Pneumonias no imunodeprimido. | S46 |
| Pneumonia viral. | S59 |
| Antibióticos por via inalatória – uma opção para prevenção e tratamento das pneumonias. | S64 |



Qualidade de vida
pode ser tão simples
quanto iniciar bem o dia



DPOC

Symbicort
fumarato de
formoterol diidratado/
budesonida

Turbuhaler®

Contraindicações: Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou à lactose inalatória.
Interações medicamentosas: Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol.

Apresentações de Symbicort® indicadas para DPOC: 6/200 e 12/400 mcg.

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rodovia Raposo Tavares, km 26,9
CEP 06707-000 - Cotia/SP
ACCESS net/SAC 0800 0145578
www.astrazeneca.com.br

AstraZeneca
RESPIRATÓRIA

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Temas de atualização em Pneumonias.

Rogério de Mattos Bártholo. _____ S1

Artigo original *Original Article*

Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar.

The innate immunity and the importance of the toll-like receptors.

Rogério de Mattos Bártholo, Thiago Prudente Bártholo. _____ S2

Colonização bacteriana do trato respiratório.

Bacterial colonization of the respiratory tract.

Eucir Rabello. _____ S9

Pneumonia adquirida na comunidade – aspectos recentes.

Community-acquired pneumonia – recent aspects.

Rogério de Mattos Bártholo, Thiago Prudente Bártholo. _____ S12

Estratificação de gravidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.

Risk Assessment of patients with community-acquired pneumonia.

Ligia Rabello, Jorge I. F. Salluh. _____ S26

Uso de corticosteróides sistêmicos nas pneumonias adquiridas na comunidade.

Systemic corticosteroids in community-acquired pneumonia.

Maira M. Rosolem, Jorge I. F. Salluh. _____ S33

Pneumonia associada à ventilação mecânica.

Ventilator-associated pneumonia.

Deborah Motta de Carvalho Haringer. _____ S37

Pneumonias no imunodeprimido.

Pneumonia in the immunocompromised host.

José Manoel Jansen, Agnaldo José Lopes, Ursula Jansen. _____ S46

Pneumonia viral.

Viral pneumonia.

Thiago Prudente Bártholo, Rogério de Mattos Bártholo. _____ S59

Antibióticos por via inalatória – uma opção para prevenção e tratamento das pneumonias.

Inhalatory antibiotics - an option for prevention and treatment of pneumonias.

João Mariné. _____ S64

Instrução para autores *Instructions for the authors*

_____ S68

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. José Manoel Jansen

Vice-presidente:

Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior - ctsilvajunior@predialnet.com.br

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Mario Roberto de Oliveira - mrusso@br.inter.net

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoalc@hotmail.com

Região Serrana:

Dra. Gláucia Maria Zanetti - glauciazanetti@gmail.com

Região Norte:

Dr. Ricardo Madeira de Azevedo Coelho - ric.madeira@zipmail.com.br

Região Sul:

Dr. Gilmar Alves Zonzin - g.zonzin@bol.com.br

Secretário Geral:

Dr. Arnaldo Noronha - ajotenefilho@uol.com.br

Secretário Adjunto:

Dr. Rafael de Castro Martins - rafaelcastromartins@gmail.com

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Luiz Paulo Loivos - lploivos@unisys.com.br

Secretário de Divulgação:

Dr. Agnaldo José Lopes - phel.lop@uol.com.br

Secretário de Finanças:

Dr. Décio Horta da Silva Junior - deciohorta@hotmail.com

Conselho Fiscal:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - b.c.maranhao@uol.com.br

Dr. Fernando César David Silva - ferdavidtorax@globo.com

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante - chibante@domain.com.br

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Fernando César David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

Dra. Agnes Kosa Teixeira - agnes.kosa@uol.com.br

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dr. Clemax Couto Sant'Anna - clemax01@yahoo.com

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Agnaldo José Lopes - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Pierre D'Almeida Telles Filho - patf4444@openlink.com.br

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Musa Zamboni - mauro.zamboni@gmail.com

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Eduardo Pamplona Bethlem - epbethlem@uol.com.br

Comissão de Doenças da Pleura:

Dra. Denise Duprat Neves - deduprat@gmail.com

Comissão Doenças Ocupacionais:

Dr. Alberto José de Araújo - alberto.nett@gmail.com

Comissão de DPOC:

Dr. Rodolfo Fred Behrsin - rbpneumo@yahoo.com.br

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues - clemente.cr@ig.com.br

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dra. Rita de Cássia Miranda Motta - ritammotta@bol.com.br

Comissão de Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado - mpegado@terra.com.br

Comissão de Imagem:

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Comissão de Infecção:

Dr. Rogério de Mattos Bartholo - rogerio.bartholo@terra.com.br

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dra. Anamelia Costa Faria - costafaria@gmail.com

Comissão de Residência Médica:

Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal - mepaschoal@hucff.ufrj.br

Comissão de Tabagismo:

Dr. Ricardo Henrique Sampaio Meirelles - ricardohsmeirelles@yahoo.com.br

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Daniel Ferreira Alves Cutrim - dancutrim@yahoo.com.br

Comissão de Tuberculose:

Dr. Marcus Barreto Conde - marcusconde@hucff.ufrj.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dr. Daniel Waetge - waetge@hucff.ufrj.br

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica: Patrícia Rosas CRB/7
3978 e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias - mari.designer@gmail.com

Revisão de texto:

Martha Castro Dias

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Três ilustrações referentes às pneumonias: 1) mecanismo de ação dos receptores Toll-similar; 2) bacterioscopia; 3) radiografia de tórax mostrando condensação em lobo superior direito.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Agnaldo José Lopes - MD, PhD UERJ-RJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD Unirio

Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD UFF

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD Unirio

Jorge Luiz da Rocha - MD HESM

Luis Paulo Loivos - MD, MS UFRJ

Marcus Barreto Conde - MD, PhD UFRJ

Pierre d'Almeida Telles Filho - MD HERJ

Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Betlhem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Fernando Augusto Fiúza de Melo - MD, PhD

Instituto Clemente Ferreira e Secret.de Saúde do Estado de São Paulo - SP

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPATH

Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP



CHAMPIX*

tartarato de vareniclina

MULTIPLIQUE AS CHANCES DE PARAR¹⁻⁵

**O TRATAMENTO
COMPLETO
aumenta as
chances de
SUCESSO¹⁻⁴**



Referências bibliográficas: 1. Gonzales D et al. Varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55. 2. Jorenby DE et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63. 3. Aubin HJ et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. Thorax 2006. Published online 8 Feb 2006. 4. Kessler GM, Siddiqui MAA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. CNS Drugs 2006;20:945-960. 5. Tonstad S, Tannessen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:54-71.

Champix* (tartarato de vareniclina) é um agonista parcial dos receptores nicotínicos neuronais $\alpha 4 \beta 2$. **Indicações:** adjuvante na interrupção do tabagismo. As terapias antitabagistas têm mais probabilidade de ter sucesso em pacientes que estejam motivados a parar de fumar e que recebam aconselhamento e suporte adicionais. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula; não deve ser utilizado por pacientes menores de 18 anos de idade. **Advertências:** alterações psicológicas resultantes da interrupção do tabagismo, com ou sem o tratamento com Champix*, podem alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de alguns medicamentos, para os quais o ajuste de dose pode ser necessário (exemplos incluem teofila, varfarina e insulina). Ao final do tratamento, a descontinuação de Champix* foi associada com um aumento na irritabilidade, urgência em fumar, depressão e/ou insônia em até 3% dos pacientes. Isto sugere que, em alguns pacientes, a vareniclina pode causar uma leve dependência física que não está associada ao vício. Houve relatos pós-comercialização de sintomas neuropsiquiátricos, alguns sérios, incluindo mudanças de comportamento, agitação, humor depressivo, comportamento e ideação suicida em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com Champix*. Pacientes e familiares e/ou cuidadores devem ser avisados que, caso sejam observadas mudanças de comportamento, agitação ou humor depressivo, que não sejam típicos do paciente ou caso o paciente desenvolva ideação ou comportamento suicida, o paciente deve interromper imediatamente o tratamento com Champix* e consultar um médico. Os pacientes devem ser encorajados a reportar quaisquer históricos de doença psiquiátrica antes do início do tratamento com Champix*. **Uso durante a gravidez e lactação:** Champix* deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto. Não se sabe se a vareniclina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de Champix* em lactentes, deve-se fazer uma escolha em descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com Champix* para a mãe. **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** os pacientes devem ser advertidos a ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas até que eles saibam como a interrupção do tabagismo e/ou a vareniclina pode afetá-los. (vide bula completa do produto). **Interações medicamentosas:** Champix* não apresenta interações medicamentosas clinicamente significativas. Não se recomenda ajuste de dose de vareniclina ou dos fármacos co-administrados listados a seguir: metformina, omeprazol, digoxina, varfarina e bupropiona. **Terapia de Reposição de Nicotina (TRN)** quando a vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) e a terapia de substituição da nicotina (transdérmica 21 mg/dia) foram co-administradas a fumantes (N=24) por 12 dias, houve uma diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica média (média de 2,6 mmHg) medida no dia final do estudo. Neste estudo, a incidência de náuseas, cefaleia, vômitos, tontura, dispepsia e fadiga foram maiores para a combinação do que para a terapia de reposição de nicotina sozinha (vide bula completa do produto). **Reações adversas:** parar de fumar com ou sem tratamento está associado a vários sintomas. Por exemplo, distonia ou humor deprimido; insônia, irritabilidade, frustração ou raiva; ansiedade; dificuldade de concentração; agitação; diminuição da frequência cardíaca; aumento do apetite ou ganho de peso, foram relatados em pacientes tentando parar de fumar. Parar de fumar com ou sem farmacoterapia também foram associados com a exacerbação da doença psiquiátrica de base. Em pacientes tratados com a dose recomendada de 1 mg a cada 12 horas após um período de titulação inicial, o evento adverso mais comumente relatado foi náusea. **Reações adversas muito comuns** ($\geq 1/10$): sonhos anormais, insônia, cefaleia, náuseas. **Reações adversas comuns** ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): aumento do apetite, sonolência, tontura, dispepsia, vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal, desconforto estomacal, dispepsia, flatulência, boca seca, fadiga. **Experiência pós-comercialização:** depressão, agitação, alteração de comportamento, ideação suicida e suicídio em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com Champix*. Também, foram feitos relatos de reações de hipersensibilidade, como angioedema e inchaço facial. Uma vez que esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer a relação causal da exposição ao fármaco (vide outras reações na bula completa do produto). **Posologia:** a dose recomendada é de 1 mg, a cada 12 horas, após um período de titulação de 1 semana da seguinte maneira: 1^o ao 3^o dia - 0,5 mg, uma vez ao dia; 4^o ao 7^o dia - 0,5 mg, a cada 12 horas; 8^o dia até o final do tratamento - 1 mg, a cada 12 horas. O paciente deve estabelecer uma data para parar de fumar. A administração de Champix* deve ser iniciada 1 semana antes desta data. Os pacientes que não conseguem tolerar os efeitos adversos de Champix*, podem necessitar que a dose seja diminuída temporária ou permanentemente. Os pacientes devem ser tratados com vareniclina por 12 semanas. Para pacientes que tenham parado de fumar com sucesso ao final das 12 semanas, um período de tratamento adicional de 12 semanas com vareniclina na dose de 1 mg, a cada 12 horas, é recomendado para aumentar ainda mais a probabilidade de abstinência prolongada. Os pacientes que não tiverem sucesso em parar de fumar durante as 12 semanas iniciais de terapia, ou que tenham apresentado recidiva após o tratamento, devem ser incentivados a fazer outra tentativa desde que os fatores contribuintes para a falha na tentativa tenham sido identificados e solucionados. Não há necessidade de descontinuação gradual da dose de Champix* no final do tratamento. **Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose recomendada de Champix* é de 1 mg, uma vez ao dia. A administração deve ser iniciada na dose de 0,5 mg, uma vez ao dia, para os 3 primeiros dias e, em seguida, aumentada para 1 mg, uma vez ao dia. Para pacientes com doença renal em estágio terminal sob hemodiálise, pode ser administrada uma dose de 0,5 mg uma vez ao dia, se essa for bem tolerada. **Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose. **Pacientes idosos:** não é necessário ajuste de dose. Como os pacientes idosos têm mais probabilidade de apresentar função renal diminuída, os médicos devem considerar a situação renal de um paciente idoso. **Uso pediátrico:** Champix* não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade. **Superdose:** em caso de superdose, medidas padrão de suporte devem ser instituídas conforme necessário. Verificou-se que a vareniclina é dialisada em pacientes com doença renal em estágio terminal, no entanto, não existe experiência de diálise após a superdosagem. **Apresentações:** Champix em embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 14 comprimidos revestidos de 1 mg. Kit Início de Tratamento: embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 42 comprimidos revestidos de 1 mg. Kit Manutenção de Tratamento: embalagens contendo 112 comprimidos revestidos de 1 mg; Kit Tratamento Completo: embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 154 comprimidos revestidos de 1 mg. **USO ADULTO, USO ORAL, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (cha07). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 - Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP - CEP 04717-904. Tel: 0800-16-7575. www.pfizer.com.br. Champix*. MS - 1.0216.0209.



Fale Pfizer

0800-16-7575

www.pfizer.com.br

falepfizer@pfizer.com

USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS - 1.0216.0209
A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. * MARCA DEPOSITADA
ANÚNCIO DESTINADO À CLASSE MÉDICA.

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904
CNPJ 46.070.868/0019-98 - © Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2009
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br



Saúde para uma vida melhor

Temas de atualização em Pneumonias.

Rogério de Mattos Bártholo
Editor Convidado

A pneumonia é uma das enfermidades mais comuns e com grande potencial de gravidade para os seres humanos, até os dias de hoje. Os primeiros relatos de descrição de sintomas possivelmente relacionados à pneumonia foram descritos por Hipócrates e datam de quatrocentos anos antes de Cristo. Muito tempo após estes relatos, Maimonides descreveu com clareza os sintomas básicos da doença. O primeiro cientista a identificar uma bactéria no pulmão de pacientes que faleceram por pneumonia foi Edwin Klebs. O *Streptococcus pneumoniae* e a *Klebsiella pneumoniae* foram identificados por Albert Frankel e Carl Friedlander, respectivamente, por volta de 1880. Este último, que empresta o seu nome para descrever a pneumonia do lobo pesado pela *Klebsiella pneumoniae*, foi também o primeiro a introduzir o teste de Gram. Sir William Osler, em 1901, considerou a pneumonia uma das mais disseminadas e fatais de todas as doenças agudas. Descreveu a pneumonia com a seguinte frase: "*pneumonia has become the Captain of the Men of Death*". Isto bem refletia a importância da pneumonia no início do século passado. Ao longo deste, diversos avanços foram alcançados nesta entidade, incluindo-se aí um melhor entendimento da doença, o comportamento de vários agentes etiológicos, o melhor acolhimento dos pacientes em unidades de pacientes graves e, em especial, o desenvolvimento de várias classes de antibióticos. Recentemente, tem sido realizada uma série de consensos sobre pneumonias. O seguimento das diretrizes que emanam destes parece ser um fator muito importante para a abordagem e o tratamento de pacientes com pneumonia, contribuindo para a diminuição da mortalidade por ela ocasionada.

A despeito desses avanços, persistem vários tópicos ainda não completamente definidos no diagnóstico e tratamento desta entidade. Este suplemento se propõe a apresentar artigos que abordem diversos aspectos relativos aos recentes temas relacionados a pneumonia, publicados na literatura. Aí se incluem estudo da imunidade inata e seus aspectos moleculares com ênfase na importância dos receptores Toll-similar, uma visão do importante tema colonização de vias aéreas, uma revisão de pneumonias adquiridas na comunidade e uma importante discussão da sua estratificação de gravidade. As pneumonias virais e a pneumonia nosocomial são, também, abordadas. Temas atuais, como o uso de corticosteróides na pneumonia adquirida na comunidade, o uso de antibióticos por via inalatória e o uso preventivo de vacinas, são enfocados.

Aproveitamos a oportunidade para agradecer aos autores dos artigos pelo esmero na confecção dos textos que se refletiram na sua qualidade. Deixo aqui uma palavra de gratidão aos participantes da Comissão de Infecção da SOPTERJ, pelo suporte. Nosso agradecimento é extensivo ao Editor Chefe da revista Pulmão RJ Dr Agnaldo José Lopes e a toda a sua equipe, pelo grande apoio prestado. Ao Professor José Manoel Jansen, presidente da SOPTERJ, uma palavra de gratidão, pelo incentivo e idealização deste importante projeto.

Artigo original

Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar.

The innate immunity and the importance of the toll-like receptors.

Rogério de Mattos Bártholo¹, Thiago Prudente Bártholo².

RESUMO

Os autores estudaram alguns aspectos da imunidade inata, enfatizando a importância dos receptores Toll-similar neste mecanismo de defesa na pneumonia.

Descritores: imunidade inata, receptors Toll-similar, pneumonia adquirida na comunidade.

ABSTRACT

The authors have studied some aspects of the innate immunity. They have emphasized the importance of the Toll-like receptors in this defense mechanism in pneumonia.

Keywords: innate immunity, toll-like receptors, community-acquired-pneumonia.

INTRODUÇÃO

As defesas imunológicas do homem são compostas por um sistema de imunidade inata, ou natural, e outro de imunidade adaptativa, ou adquirida. O primeiro serve como uma linha inicial de defesa contra infecções, antes que os mecanismos do sistema de imunidade adaptativa sejam ativados.¹ Enquanto a imunidade adaptativa repousa sobre respostas antígeno-específicas com o potencial para memória imunológica, o sistema imune inato usa seu sistema de defesa codificado contra os germes.⁽¹⁾ Em contraste à imunidade adaptativa, os mecanismos de resistência inata repousam sobre uma especificidade codificada para atacar os germes. Assim é que a fagocitose de patógenos mediada pelo complemento, a produção de mediadores e citocinas para recrutar novas células fagocíticas, a secreção de interferon com a finalidade de induzir respostas do hospedeiro e a ativação das células NK (*natural killer*) compreendem a maioria das ações da resposta imune inata. Contudo, os mecanismos que regulam a indução inicial desses sinais estão ainda em estudo.¹

MECANISMOS DE DEFESA DO PULMÃO

A principal função do pulmão é efetuar a troca de gases com a atmosfera. Esta complexa tarefa se realiza através de uma interface alvéolo-capilar, que constitui

a superfície epitelial mais extensa do organismo. O ar inspirado, que contém muitos agentes potencialmente nocivos, tem uma área de contacto de 50-100m² com a superfície epitelial do pulmão, o que, por uma parte, facilita a difusão dos gases, porém, por outra, faz com que este órgão seja particularmente susceptível à infecção. Como contrapartida, o trato respiratório conta com numerosos mecanismos de defesa, que se iniciam nas fossas nasais e se estendem até os alvéolos e suas células fagocíticas.²

BARREIRAS ANATÔMICAS E DEFESA INATA

As fossas nasais são capazes de eliminar partículas maiores que 10-15µm. Nas vias aéreas superiores, as amígdalas e adenóides representam áreas de tecido linfóide secundário e são zonas especialmente dotadas para a eliminação de substâncias estranhas, devido à sua grande população de leucócitos residentes. As partículas inferiores a 10µm alcançam as vias aéreas inferiores, onde diminuem as possibilidades de impactação, mas aumentam as chances de sedimentação na mucosa. A camada de muco que atapeta os brônquios contém, entre outras substâncias, umas glicoproteínas, denominadas mucinas, que são capazes de se unir aos microorganismos e neutralizá-los. Além deste efeito direto das mucinas, as secreções

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). Trabalho realizado no Hospital de Jacarepaguá. Não há conflito de interesse.

brônquicas facilitam a eliminação de partículas através do sistema mucociliar. As partículas ao redor de 4µm de diâmetro têm mais probabilidade de alcançar os alvéolos, dado que são bastante grandes, para evitar ser exaladas, e bastante pequenas, para impactar precocemente na mucosa da via aérea³

As bactérias tem um tamanho ótimo (1-5µm) para alcançar os alvéolos. Por conseguinte, têm de haver outros mecanismos, além das barreiras anatômicas, para manter a esterilidade do pulmão. De fato, há muitas substâncias antimicrobianas (como as defensinas, a lisosima, a lactoferrina, o sistema de complemento, a fibronectina, as imunoglobulinas e as colectinas) com propriedades bactericidas que facilitam, direta ou indiretamente, a eliminação dos microorganismos.⁴

ESTRESSE OXIDATIVO DO PULMÃO

O pulmão representa um tecido único para o estresse oxidativo, entre a maioria dos órgãos, porque ele é diretamente exposto às mais altas tensões de oxigênio. Portanto, a pressão parcial de oxigênio local ao nível alveolar é muito mais alta que em outros órgãos vitais, tais como coração, fígado e cérebro. Um componente típico na maioria das alterações e infecções pulmonares é a inflamação e a ativação de células inflamatórias, com a consequente geração de radicais livres.⁽⁵⁾ Os oxidantes são compostos que transferem átomos de oxigênio ou ganham elétrons em uma reação química. A exposição prolongada a um agente oxidante pode levar a alterações das defesas antimicrobianas, assim como afetar a função do macrófago alveolar no pulmão.⁶

A primeira espécie reativa de oxigênio produzida na via de redução do oxigênio para água é o anion superóxido, que participa na geração de outros metabólitos tóxicos, os mais importantes sendo o peróxido de hidrogênio, o radical hidroxila e o peroxinitrito. A maioria das células vivas, incluindo as células pulmonares, geram radicais livres sob condições normais de forma não enzimática, por via da auto-oxidação. Os locais primários de produção de radicais de oxigênio são a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, e as enzimas citoplasmáticas e enzimas gerando oxidantes ligadas às membranas (ex: a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase reduzida (NADPH), a sintase do óxido nítrico e a xantina oxidase).⁷

Além de causar toxicidade para a célula e para o DNA, as substâncias oxidantes participam na regulação da homeostasia das células normais e modulam as vias de sinalização associadas com crescimento e proliferação celular.⁸ Os oxidantes ativam diversas reações na regulação de fatores de transcrição, tais como a do fator nuclear kB, que, então, são associados com a indução de enzimas antioxidantes no pulmão.⁹ As enzimas antioxidantes, por detoxificar espécies de oxigênio reativo, constituem o principal mecanismo protetor do tecido pulmonar contra injúria mediada

pelos radicais livres. Além disso, na defesa antioxidante básica oferecida pelas enzimas antioxidantes, existe uma variabilidade individual nos níveis dessas enzimas, que se tem mostrado desempenhar um papel no desenvolvimento de doenças pulmonares relacionadas a oxidantes.⁵

As superóxido dismutases são o único sistema que decompõem radicais superóxidos até água e, supostamente, desempenham um significativo papel contra o estresse oxidativo, especialmente no pulmão.^{10,11} Numerosos mecanismos enzimáticos participam na degradação da H₂O₂ no pulmão. As mais importantes enzimas de limpeza do H₂O₂ são a catalase e as glutathione peroxidases, as últimas sendo intimamente associadas com a manutenção do glutathione reduzido pela glutathione redutase e com a síntese de glutathione pela gama-glutamyl cisteina sintase.^{7,12} Um fato típico na defesa do pulmão humano é o alto conteúdo de glutathione no fluido de revestimento epitelial (aproximadamente 140 vezes mais alto que aquele no sangue circulante)¹³ e, baseado nisto, tem-se sugerido que o glutathione e as enzimas associadas com a sua manutenção constituem-se em um dos mecanismos de defesa básicos do pulmão humano. Várias células pulmonares, contudo, diferem profundamente em sua resistência ao estresse oxidativo, que é, no mínimo, associada com a expressão de enzimas antioxidantes específicas nessas células. Por exemplo, as células alveolares tipo II expressam altos níveis de superoxidodismutases e catalase¹⁰ e são, portanto, resistentes ao estresse oxidativo. Os macrófagos alveolares tem alta expressão de catalase e consomem H₂O₂ principalmente por esta.^{14,15} Além dessas enzimas antioxidantes clássicas, tem-se mostrado que o pulmão humano expressa diversas outras enzimas com capacidade de consumir H₂O₂. A expressão da maioria dessas enzimas está concentrada nas vias aéreas e nos macrófagos alveolares.^{16,17}

O sucesso da resolução da pneumonia bacteriana é dependente de uma resposta imune coordenada com recrutamento de neutrófilos, quando as defesas no local são sobrepajadas.¹⁸ Após o *clearance* das bactérias, uma fase de resolução, mediada pela apoptose de células recrutadas e *clearance* por fagocitose, evita a injúria tecidual por neutrófilos ativados.¹⁹ A persistência dos neutrófilos leva à injúria pulmonar, e a não resolução de um infiltrado em uma pneumonia pode resultar na síndrome da angústia respiratória aguda.²⁰

Os neutrófilos matam os microorganismos, utilizando ambas as espécies de oxigênio reativo (ROS) e as proteases associadas aos grânulos.^{21,22} A produção de espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos é grandemente dependente do sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH).²³

As espécies reativas de oxigênio foram consideradas o maior mecanismo de defesa antimicrobiana do hospedeiro mediado pelos neutrófilos.²⁴ Um ponto

de vista alternativo propõe que fluxos de íons, associados ao sistema NADPH oxidase, ativam proteases associadas aos grânulos para mediar a morte bacteriana.²¹ Espécies reativas de oxigênio e proteases associadas aos grânulos derivados dos neutrófilos contribuem, ambas, para a injúria pulmonar aguda.^{25,26}

Em casos de pneumonia fatal não há, freqüentemente, bactérias visíveis, e um persistente infiltrado neutrofílico no pulmão é, com freqüência, o único achado.²⁷ Uma resposta inflamatória desregulada e excessiva produção de fatores microbicidas contribuem para a mortalidade. Tradicional paradigma sugere que neutrófilos produzindo espécies reativas de oxigênio são importantes para a limpeza bacteriana, porém excessivo recrutamento de neutrófilos e a retardada apoptose são nocivos para o hospedeiro. Porque existem várias moléculas que contribuem para a morte microbiana e a injúria pulmonar, o entendimento dos elementos necessários e suficientes para cada processo, e a detecção de moléculas que contribuem para esse desequilíbrio em infecções específicas, são desejáveis, com objetivo de orientar a manipulação terapêutica seletiva da resposta inflamatória na pneumonia.²⁸

RECONHECIMENTO DO PATÓGENO

As barreiras anatômicas e os peptídeos antimicrobianos das vias aéreas compõem elementos constitutivos da defesa pulmonar no hospedeiro saudável, sempre prontos para responder a uma invasão de microorganismos. Sem dúvida, se o inóculo que se aspira é importante, ou é constituído por organismos encapsulados mais virulentos, esses fatores defensivos nem sempre são suficientes para evitar a infecção bacteriana, e a possibilidade de que os patógenos cheguem às vias mais distais dos pulmões e proliferem de forma descontrolada é maior. Nessas circunstâncias, são necessários mecanismos de defesa adicionais, para impedir o desenvolvimento de uma pneumonia. A eliminação dos microorganismos que alcançam os alvéolos depende, basicamente, dos macrófagos alveolares, que se constituem na primeira linha de defesa celular pulmonar nos indivíduos saudáveis. O início de uma resposta imunológica orquestrada pelo macrófago alveolar requer o reconhecimento do patógeno.²

Recentes pesquisas têm revelado a existência de uma via semelhante entre a mosca *Drosophila* e os mamíferos, em relação ao transporte de fatores de transcrição envolvidos na indução da imunidade inata.¹ Os seres humanos e a mosca das frutas, a *Drosophila melanogaster*, não parecem nada semelhantes, no entanto, muitos processos fisiológicos nesses organismos compartilham moléculas homólogas. Um exemplo disso é o que ocorre na resposta imune inata. Esta envolve proteínas codificadas na linha do germe para detectar e matar microorganismos. Este

sistema não é antígeno específico. Ao invés disto, ele distingue patógenos como grupos, portanto serve, efetivamente, como primeira linha de defesa.²⁹ Ele funciona para, rapidamente, detectar a presença de micróbios e então, imediatamente, induzir uma resposta inflamatória para deter uma infecção potencial. Ao contrário desta, a imunidade adquirida envolve linfócitos B e T, cada um dos quais expressa um receptor de antígeno codificado por gens rearranjados. A imunidade inata é um antigo sistema que provê os organismos multicelulares com mecanismos de defesa imediatamente disponíveis contra uma grande variedade de patógenos, sem requerer uma exposição prévia. As marcas da resposta imune inata incluem a capacidade de reconhecer as estruturas que estão presentes em um grande número de microorganismos, e são diferentes dos "próprios", a ativação de mecanismos efetores que destruirão, dentro de horas, a maioria dos microorganismos encontrados e, ainda, a ativação e orientação de uma resposta imune adquirida que, através da expansão clonal de linfócitos, será voltada especialmente para os germes persistentes.²⁹

Um dos componentes extremamente importantes da imunidade inata são os receptores Toll-similar.³⁰ Os receptores Toll-similar, dos quais até hoje foram descritos cerca de 15 tipos diferentes, são sensores sobre as células do sistema imune inato que reconhecem padrões moleculares exibidos pelos patógenos (Tabela 1). Alguns receptores Toll-similar podem, também, iniciar respostas imunes contra o tecido injuriado.³¹ Os receptores Toll-similar compreendem uma família de receptores de proteínas de superfície celular, presentes em numerosos diferentes tipos de células, que funcionam em mamíferos, reconhecendo componentes moleculares de microorganismos, os quais são denominados padrões moleculares associados ao patógeno (PMAPS). São o maior mecanismo pelo qual o hospedeiro reconhece que há um microinvasor presente. Essa importante informação, de que um microorganismo está presente no corpo, é transmitida através da membrana celular até o núcleo celular, tanto que grupos de gens específicos podem ser ativados para desencadear uma resposta apropriada.³² Esses receptores são bastante homólogos à família do receptor de interleucina 1 (IL-1), no homem, e à proteína Toll da *Drosophila*.³⁰ As estruturas que se ligam aos receptores Toll-similar (TLRs) são moléculas altamente conservadas e presentes em muitos patógenos. São os já mencionados padrões moleculares associados aos patógenos. Algumas dessas PMAPS são moléculas bacterianas, tais como lipopeptídeos, mannans, lipopolissacarídeos, flagelina e CpG DNA.³⁰ Outros PMAPS reconhecidos pelas TLRs incluem moléculas associadas a vírus e fungos. A ativação das TLRs leva à expressão de muitos gens envolvidos nas respostas inflamatórias aos patógenos, levando à ativação, diferenciação, proliferação e recrutamento celular.³⁰

Tabela 1 - Padrões moleculares reconhecidos pelos receptores Toll-similar como associados a perigo.

Sinal de perigo	TLR-similar relevante	Ligante
Bactérias Gram-negativas	TLR4	LPS
	TLR2	Lipoproteína bacteriana
	TLR5	Flagelina
Bactérias Gram-positivas	TLR2	Ácido lipoteicoico
	TLR5	Peptidoglicano
		Flagelina
Micobactérias	TLR2	Lipoarabinoman
	TLR1	Lipoarabinoman
		Lipopeptídeo
Fungos	TLR4	Manan
	TLR2	Zymosan
DNA bacteriano	TLR9	CpG DNA
Vírus	TLR3	RNA de dupla hélice
	TLR7/8	RNA de hélice única
	TLR4	Vírus coxsackie
	TLR9	Herps simples
Ligantes endógenos	TLR2	HSP60, HSP70, gp96
	TLR4	Fosfolípidios oxidados
		Sulfato de heparan
		β defensina
		Proteína surfactante A
	Heme HMGB1	

Abreviaturas: GP=glicoproteína, HMGB1=grupo de alta mobilidade, HSP=heat shock proteína

Portanto, patógenos, tais como bactérias, fungos, vírus e protozoários, constitutivamente expressam grupos de moléculas, classe-específicas e resistentes à mutação, denominadas padrões moleculares associados aos patógenos. Células do hospedeiro desenvolvem sistemas de resposta imune inatas que reconhecem esses padrões moleculares, através dos denominados receptores de reconhecimento de padrão (RRP). Três famílias de RRP incluem os receptores Toll-similar (TLRs), os receptores NOD-similar e os receptores RIG-similar. Enquanto os receptores Toll-similar buscam o reconhecimento ao nível das membranas celulares (membranas plasmática e endossômica), os receptores NOD-similar e RIG-similar são intracelulares.³³

Os receptores Toll-similar são os homólogos nos mamíferos dos receptores *Toll* da *Drosophila*. Esses receptores são proteínas transmembrana que contém domínios extracelulares compostos por regiões ricas em leucina, que interagem com os ligantes padrões moleculares associados aos patógenos dos organismos agressores. Os domínios citoplasmáticos dos receptores Toll-similar, que são homólogos ao domínio de sinalização do receptor de interleucina-1 (IL-1R), são os chamados domínios Toll/Interleucina-1 (TIR). A ativação dos receptores Toll-similar específica, por um padrão molecular associado ao patógeno (PMAP), converge ao nível do domínio TIR, sinalizando para induzir a ativação do NF- κ B que se desloca do citoplasma para o núcleo da célula e, aí, expressa genes inflamatórios para

combater os agentes infecciosos. O domínio TIR tem sido ligado a cinco moléculas adaptadoras: MyD88, MAL (adaptador MyD88-similar)/TIRAP (proteína adaptadora contendo o domínio TIR), Trif (adaptador contendo o domínio TIR induzindo Interferon-beta), TRAM (molécula adaptadora relacionada ao Trif) e SARM (proteína contendo SAM e ARM)³³ (Figura 1).

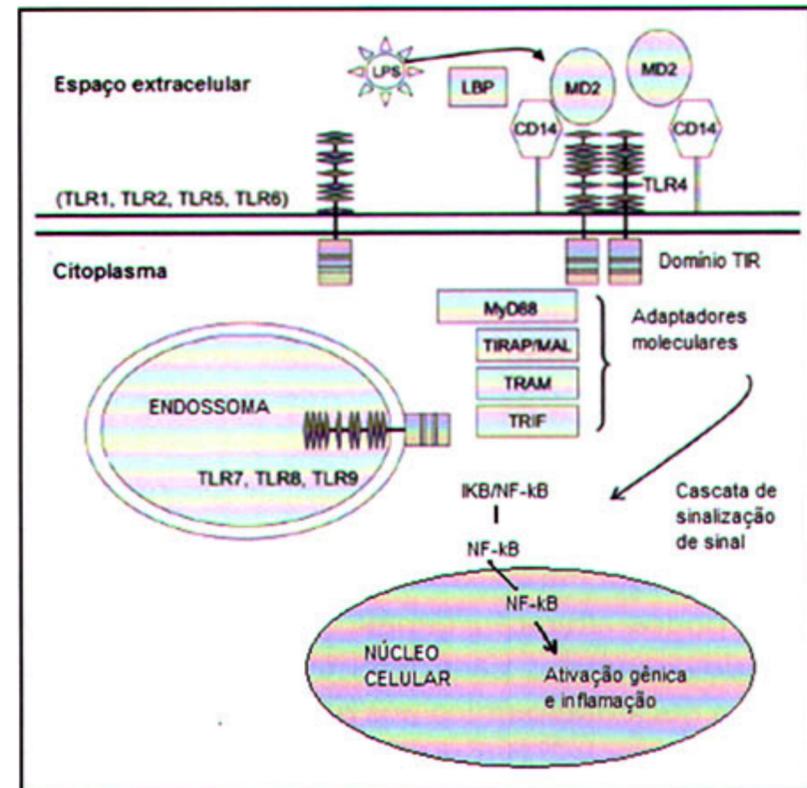


Figura 1 - Receptores Toll-similar humanos e suas estruturas. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR6 estão localizados sobre a superfície celular. TLR7, TLR8 e TLR9 estão localizados nos endossomos.

O componente extracitoplasmático dos TLRs consiste de seqüências que são ricas em leucina. O componente citoplasmático dos TLRs contém domínios conservados, referidos como domínios TIR. Esses domínios interagem com até 4 moléculas adaptadoras (MyD88, TIRAP/MAL, TRAM e TRIF) para iniciar uma cascata de sinalização molecular que leva à ativação de genes. Nessa figura, lipopolissacarídeos (LPS) é ilustrado como uma estrela interagindo com a proteína de ligação do polissacarídeo (LBP) e as moléculas acessórias CD14 e MD2, para ativar e dimerizar o TLR4 e passar o sinal através da membrana celular.

Tem sido difícil documentar a ligação física direta entre os ligantes PMAPS e os TLRs e, em alguns casos, eficiente sinalização pelos ligantes PMAPS requer a presença de moléculas acessórias. Por exemplo, a proteína de ligação ao lipopolissacarídeo, CD14, e MD2 facilitam a ligação entre do LPS ao TLR4.¹ A informação é transmitida via uma cascata de sinalização molecular até o núcleo da célula, tanto que uma adequada resposta celular, tal como a indução de expressão de quimocinas e citocinas, possa ser iniciada.¹

Os receptores Toll-similar são divididos em duas categorias de grupos de receptores de membrana. Os receptores Toll-similar tipo TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10, TLR11, TLR12 e TLR13 são tipicamente associados com a membrana da superfície celular. Por outro lado, os receptores tipo TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são encontrados primariamente nas membranas endossômicas.³³

Os receptores Toll-similar são diferencialmente ativados por uma variedade de padrões moleculares associados a patógenos, tais como DNA bacteriano, Lipopolissacarídeos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico,

flagelina, dsRNA viral e zimosan fúngico. Por exemplo, TLR2 (receptor Toll-similar 2) reconhece peptidoglicano solúvel, ácido lipoteicoico e bactérias Gram positivas, enquanto TLR4 (receptor Toll-similar 4) responde ao componente lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram negativas.³³

Os receptores Toll-similar ativados diferencialmente desencadeiam a expressão de citocinas, tais como os interferons e as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, e TNF-alfa).³³

Há, no mínimo, quinze diferentes receptores Toll-similar nos mamíferos, dos quais quase todos com funções definidas em seres humanos.³¹

Como os padrões moleculares associados aos patógenos apresentam fortes capacidades imunostimulatórias, muitos deles estão sendo estudadas como agentes potenciais de tratamento para doenças alérgicas.³⁰

Como os receptores Toll-similar são parte do sistema imune inato, eles não são modificados durante uma resposta imune, e são passados para a progênie com pouca alteração genética. Isto tem estimulado estudos genéticos para determinar se polimorfismos de um nucleotídeo único nos gens do TLR são associados com atopia.³⁰ Um recente estudo sugeriu que um polimorfismo no TLR2 e TLR4, em europeus, pode estar associado com atopia diminuída, dependendo da exposição a PMAPs.³⁴ Por outro lado, um outro estudo não mostrou associação de atopia e polimorfismo em TLR2, TLR3 e TLR9 em populações japonesas.³⁵

Os chamados receptores Toll-similar sinalizam, através de um mecanismo altamente conservado na evolução das espécies, para ativar o NF- κ B. O NF- κ B induz a expressão de citocinas e quimocinas inflamatórias, um mecanismo primário do sistema imune inato. Os TLRs tem especificidade ligante. Por exemplo, TLR4 é crítico para resposta aos lipopolissacarídios, enquanto TLR2 não é necessário para a resposta aos lipopolissacarídios, porém é crítico para reconhecimento do peptidoglicano.³⁵ Esses achados evidenciam que o sistema imune inato tem um mais alto grau de especificidade do que era pensado. TLR4 também aumenta a produção de B7.1, uma molécula co-estimulatória, que tem importante participação quando a célula apresentadora de antígeno apresenta este ao linfócito T, promovendo, por seu turno, a ativação da célula T, através da co-estimulação.³⁶

É notável que células, tais como macrófagos e células dendríticas, utilizem um grupo limitado de só poucos receptores de proteínas celulares codificados a linha de germes, para distinguir entre micróbios infectantes, próprios e não próprios, e iniciar o processo inflamatório.¹ Nos últimos anos, tem sido compreendida a importância dos receptores Toll-similar no controle das infecções.³⁷ Células imunes humanas expressam diferentes TLRs que reconhecem moléculas específicas presentes em patógenos, tais como LPS. Ligação ao

TLR ativa cascata de sinalização e secreção de citocinas, iniciando o desenvolvimento de respostas imunes específicas.³⁸ Uma via intracelular, mediada pela proteína adaptadora MyD88, foi descrita como comum a todas as TLRs e como ativadora da secreção de citocinas. Uma segunda via, mediada pela proteína Mal/TIRAP, está envolvida em sinais, a partir de TLR2 e TLR4. Contudo, algumas funções dos receptores Toll-similar têm-se mostrado independentes das vias MyD88 e Mal. Uma dessas funções é a secreção de IFN- β induzida pela ativação de TLR3 e TLR4.³⁹

Hoebe *et al.*⁴⁰ e Yamamoto *et al.*³⁹ encontraram que havia uma terceira via na transdução do sinal, que era mediada pelo receptor Toll/IL-1, induzindo IFN- β (Trif). Hoebe *et al.* geraram camundongos com alta susceptibilidade a viroses, por usar mutagênese química. Eles mostraram que a mutação responsável por este fenótipo susceptível era na proteína Trif. Em outro estudo,⁴¹ os autores, primeiro geraram um camundongo deficiente em Trif e, então, mostraram que essas células, a partir desses camundongos, tiveram grave alteração na secreção de IFN- β e outras citocinas inflamatórias. Esses estudos contribuem para um melhor entendimento da interação entre patógenos e células imunes, e o desenvolvimento de respostas imunes específicas desencadeadas pela imunidade inata.³⁸

Evidência de estudos epidemiológicos tem mostrado uma associação entre alta exposição aos padrões moleculares associados a patógenos, durante o início da vida, com diminuídos níveis de doença atópica e asma. Isso levou à proposição da hipótese da higiene, que estabelece que a falta de uma pressão patogênica (aumentada higiene), na infância precoce, resulta em um sistema imune desequilibrado, gerando hipersensibilidade aos alérgenos.³⁰

FATOR NUCLEAR KB

O fator nuclear kB (NF- κ B) é um fator de transcrição que desempenha um papel crítico na coordenação de ambas as respostas imunes inatas e adaptativas nas infecções, por regular a expressão genética de muitos mediadores celulares.⁴² Em vertebrados, a família NF- κ B/família Rel compreende 5 subunidades, chamadas p50, p52, p65(RelA), c-Rel e RelB. Essas subunidades podem se homodimerizar ou heterodimerizar em várias combinações. Nas células em repouso, NF- κ B reside no citoplasma em uma forma fisicamente inativa, associado com proteínas inibidoras conhecidas como proteínas inibidoras do kB (denominada I κ B). O NF- κ B pode ser ativado por uma variedade relevante de sinais para a etiologia e fisiopatologia da infecção. Estes ativadores incluem uma extensa lista de bactérias Gram positivas e Gram negativas, produtos bacterianos (ex: endotoxinas, peptidoglicanos e ácido lipoteicoico), viroses e componentes virais, parasitas, protozoários, citocinas (ex: fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 β [IL-1 β]), radicais livres e oxidantes.⁴³

Estudos *in vitro* em células cultivadas e *in vivo* em modelos animais têm mostrado que a ativação deste fator de transcrição é rápido, e ocorre dentro de minutos após o desafio microbiano.⁴²⁻⁴⁴ A ativação do NF- κ B requer a fosforilação de seus inibidores fisiológicos, isto é, os I κ Bs. A degradação proteolítica dos I κ Bs permite o NF- κ B se translocar a partir do citoplasma, onde se encontrava inativo, até o núcleo celular, onde ele regula a expressão de centenas de genes que são importantes nas respostas imune e inflamatórias.⁴²

Esses genes incluem genes para citocinas; moléculas de adesão e quimiocinas; receptores requeridos para aderência de neutrófilos e transmigração através das paredes dos vasos sanguíneos; receptores envolvidos no reconhecimento imune, tais como membros do complexo de histocompatibilidade major; e proteínas envolvidas na apresentação de antígenos. Por ativar a expressão de diversos genes que contrabalançam o processo de apoptose de morte celular e regulam a proliferação e sobrevivência celular, o NF- κ B também modula a sobrevivência de neutrófilos e a proliferação e diferenciação de linfócitos B e T no local da infecção, portanto permitindo essas células mediarem suas funções antimicrobianas e imunológicas.^{42,44,45}

Além do controle da resposta imune, o NF- κ B estimula a expressão de enzimas cujos produtos contribuem para a patogênese do processo inflamatório na sepse, incluindo a ciclooxygenase-2, a forma indutível

da sintase do óxido nítrico e uma variedade de citocinas inflamatórias. É importante notar que diversos desses mediadores inflamatórios, que são regulados pelo NF- κ B (ex: TNF- α e IL-1 β) podem, por seu turno, mais tarde, ativar este fator de transcrição, portanto criando um ciclo inflamatório auto mantido, que aumenta a gravidade e a duração da resposta inflamatória.^{42,43} Como uma parte do controle de um feedback negativo do processo inflamatório, o NF- κ B induz a transcrição do seu próprio inibidor, isto é, I κ B, portanto provendo um mecanismo para limitar a sua própria ativação.^{41,42} Logo, é possível que um balanço dinâmico exista entre o mecanismo de defesa e o papel inflamatório do NF- κ B, durante uma infecção. Contudo, esse balanço pode ser desregulado quando a infecção desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica exagerada, levando à ativação prolongada do NF- κ B e inapropriada expressão de moléculas tóxicas.⁴⁶

O sistema imune inato é crucial para nossa sobrevivência diária e defesa contra as infecções. A recente identificação da família de receptores Toll-similar tem descoberto alguns dos maiores segredos do sistema inato imune, e tem desencadeado um grande interesse no papel da imunidade inata na doença humana. Terapêuticas tendo como alvo os receptores Toll-similar (como antagonistas ou agonistas) tem um enorme potencial para evitar inflamação, alterar o padrão de doença alérgica, ou melhorar respostas a infecção.⁴⁷

REFERÊNCIAS:

1. Medzhitou R, Preston Hulbert P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:392-7.
2. Castro FR, Naranjo OR, Marco JA. Infecciones pulmonares. *Arch Bronchoneumol* 2007;43(supl.2):31-9.
3. Izquierdo Alonso JL. Mecanismos de defensa frente a agresiones aerógenas. In: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, eds. *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2006. p.73-81.
4. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-49.
5. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1600-19.
6. Ciencewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:456-67.
7. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L246-L255.
8. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;89:136-47.
9. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;279:L1005-L1028.
10. Kinnula VL, Crapo JD, Raivio KO. Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung. *Lab Invest* 1995;73:3-19.
11. Crapo JD, Tierney DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1974;226:1401-7.
12. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir Dis* 2000;16:534-54.
13. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987;63:152-7.
14. Pietarinen-Runth P, Lakari E, Raivio KO, Kinnula VL. Expression of antioxidant enzymes in human inflammatory cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C118-C125.
15. Pietarinen P, Raivio K, Devlin RB, Crapo JD, Chang LY, Kinnula VL. Catalase and glutathione reductase protection of human alveolar macrophages during oxidant exposure *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:434-41.
16. Kinnula VL, Lehtonen S, Kaartenaho-Wiik Lakari E, Paakko P, Kang SW, Rhee SG, Soini Y. Cell specific expression of peroxiredoxins in human lung and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2002;57:157-64.
17. Soini Y, Kahlos K, Napankangas U, Kaartenaho-Wiik, Saily M, Koistinen P, Paakko P, Holmegren A, Kinnula VL. Widespread expression of thioredoxin reductase in non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1750-1757.
18. Dockrel DH, Marriott HM, Prince LR, Ridger VC, Ince PG, Hellewell PG, Whyte MK. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection. *J Immunol* 2003; 171:5380-8.
19. Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S5-S11.
20. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
21. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, Potma EO, Waqrley A, Roes J, Segal AW. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature* 2003;416:291-7.
22. Borregaard N, Cowland JB. Granules of human neutrophilic polymorphonuclear leucocyte. *Blood* 1997;89:3503-21.
23. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic,

- biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79:170-200.
24. Rosen J, Klebanoff SJ. Bactericidal activity of a superoxide anion-generating system: a model for the polymorphonuclear leucocyte. *J Exp Med* 1979;149:27-39.
 25. Wang W, Suzuki Y, Tanigaki T, Rank DR, Raffin TA. Effect of NADPH oxidase inhibitor apocyn on septic lung injury in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1449-52.
 26. Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Orita S, Aze Y, Ohno H. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induction by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2013-8.
 27. Johnston RB Jr. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis* 1991;13:S509-S517.
 28. Marriott HM, Jackson LE, Wilkinson TS, Simpson AJ, Mitchell TJ, Buttle DJ, Cross SS, Ince PG, Hellewell PG, Whyte MKB, Dockrell DH. Reactive oxygen species regulate neutrophil recruitment and survival in pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:887-95.
 29. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infection and Immunity* 2002;70:1033-41.
 30. Fiset PO, Tulie MK, Hamid Q. Toll-like receptors and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:470-2.
 31. Saeta M, Agusti A, Cosio MG. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
 32. Warren HS. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2005;33:S457-S459.
 33. <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/learning-center/pathfinder/path>. Acessado em 27/03/2009.
 34. Eder W, Klimecki W, Yu L, Von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:482-8.
 35. Noguchi E, Nishimura F, Fukai H, Kim J, Ichikawa K, Shibasaki M. An associated study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for Toll-like receptor polymorphisms in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:177-83.
 36. Vogel G. Immunology: Fly development genes lead to immune findings. *Science* 1998;281:1942-4.
 37. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
 38. Chinen J, Shearer WT. Advances in asthma, allergy and immunology-series 2004: Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:398-404.
 39. Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling. *Mol Immunol* 2004;40:861-68.
 40. Hoebe K, Du X, Georgel P, Janssen E, Tabet K, Kim SO. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signaling. *Nature* 2003;424:743-8.
 41. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Sanjo H. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003;301:640-3.
 42. Zingarelli B, Sheehan M, Wong HR. Nuclear factor-kB as a therapeutic target in critical care medicine. *Crit Care Med* 2003;31:S105-S111.
 43. Caamano J, Hunter CA. NF-kB family of transcription factors :central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:414-29.
 44. Sheehan M, Wong HR, Hake PW. Parthenolide improves systemic hemodynamics and decreases tissue leukosequestration in rats with polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2263-70.
 45. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kB by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986;47:921-8.
 46. Zingarelli B. Nuclear factor-kB. *Crit Care Med* 2005;33:S414-S416.
 47. Chaudhuri N, Whyte MKB, Sabroe I. Reducing the Toll of inflammatory lung disease. *Chest* 2007;131:1550-6.

Artigo original**Colonização bacteriana do trato respiratório.**

Bacterial colonization of the respiratory tract.

*Eucir Rabello¹.***RESUMO**

A colonização bacteriana do trato respiratório desempenha um papel importante na patogenia das pneumonias. Nesse artigo, é feita uma revisão dos mecanismos de defesa das vias aéreas, dos fatores de aderência bacteriana, das condições respiratórias e não respiratórias que alteram o equilíbrio entre bactérias e hospedeiro e dos métodos utilizados para prevenir a colonização bacteriana.

Descritores: bactéria, colonização, aderência.

ABSTRACT

Bacterial colonization of respiratory tract plays an important pathogenic role in pneumonias. In this article, the airway's defense mechanisms, bacterial adherence factors, respiratory and non respiratory conditions that modify the balance between bacteria and host and the methods used to prevent bacterial colonization, are reviewed.

Keywords: bacteria, colonization, adherence.

O termo colonização refere-se à persistência de microorganismos num local em particular. A colonização pode ser definida como a persistência de bactérias num local do corpo, sem evidências de uma resposta do hospedeiro. Considera-se ter havido colonização se a mesma espécie bacteriana for identificada num local em duas culturas, ou mesmo numa única cultura, desde que se possa esperar sua presença contínua, se fosse feita uma segunda cultura um dia mais tarde.¹

Alguns locais no trato respiratório são normalmente colonizados por certas espécies de bactérias. A colonização é considerada anormal quando estão presentes bactérias com alta probabilidade de causarem doença, ou quando são colonizadas regiões normalmente estéreis. A boca e orofaringe são muito colonizadas por certas espécies de bactérias. A porção anterior dos cornetos nasais e as passagens nasais são menos contaminadas, mas universalmente colonizadas por bactérias. A despeito de sua contigüidade com as passagens nasais, os seios paranasais normalmente

são estéreis. É infreqüente o achado de bactérias distalmente às cordas vocais nas pessoas normais. As vias aéreas e o pulmão distalmente à carina normalmente são considerados estéreis.²

A mucosa respiratória está frequentemente exposta a bactérias e substâncias tóxicas, tanto do mundo externo quanto de secreções originadas na orofaringe e no estômago. Aproximadamente 50% dos indivíduos normais aspiram secreções da orofaringe durante o sono. Também é comum a aspiração de pequenas quantidades de conteúdo gástrico, como consequência de refluxo gastroesofágico. Apesar de toda exposição, o trato respiratório inferior permanece estéril, graças a uma variedade de mecanismos que protegem as vias aéreas da aderência bacteriana e dos fatores de virulência.²

A primeira linha de proteção do trato respiratório é formada por barreiras físicas, como o nariz, as cordas vocais e a angulação dos brônquios. A tosse eficaz pode eliminar grande volume de material con-

1. Chefe da Seção de Pneumologia do Hospital de Força Aérea do Galeão. Professor Titular de Pneumologia da Universidade Severino Sombra.

taminado. A próxima linha de proteção é formada por cílios das células epiteliais respiratórias e uma fina camada de muco que contém várias substâncias bactericidas, como IgA e lisozima. Há, ainda, o recrutamento de células fagocitárias e a própria barreira das células epiteliais.^{1,2}

As bactérias desenvolveram muitos mecanismos que permitem a aderência à superfície do epitélio, assim como a proteção contra os mecanismos de defesa do hospedeiro. As bactérias têm receptores que aderem aos polissacarídeos na superfície da célula epitelial, que estão localizados nas fímbrias (presentes nos microorganismos gram-positivos) ou pilos (presentes nos bacilos gram-negativos).^{1,2} As fímbrias são filamentos protéicos delgados que se projetam da superfície da bactéria e a adesão ocorre quando sítios de ligação, em suas extremidades, reagem com receptores específicos situados na superfície das células do hospedeiro. A ligação de uma fímbria a um receptor é tecido-específica e espécie-específica.³ As bactérias também podem liberar proteases e promover inflamação, para que haja a liberação de produtos celulares inflamatórios que provocam dano às células epiteliais e permitem grande aderência. Para atuar contra o *clearance* de muco, as bactérias elaboram produtos que resultam na hipersecreção de muco e toxinas, que inibem a função ciliar. Para evitar a vigilância imunológica, as bactérias se valem de mecanismos de heterogeneidade antigênica, liberação de proteases que degradam anticorpos e formação de biofilmes. Biofilmes são comunidades complexas de microorganismos, compostas por densos agregados de células microbianas embebidas em uma matriz viscosa produzida por elas mesmas e anexadas à superfície. Os biofilmes têm importância clínica por constituírem um mecanismo de colonização da superfície dos dentes, de cateteres e de implantes plásticos, como válvulas cardíacas artificiais.^{2,3} Existem evidências de que os microorganismos podem "ligar" e "desligar" a produção de apêndices extracelulares e de material capsular com incrível rapidez. A perda da cápsula e a produção de fímbrias ou pilos facilitam a aderência à mucosa, enquanto a presença da cápsula confere resistência contra as defesas do hospedeiro, especialmente os fagócitos, e promove a invasão tecidual.¹ Enquanto algumas bactérias são capazes de aderir à mucosa respiratória normal, o dano da mucosa expõe a matriz extracelular, onde bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* podem aderir mais prontamente.⁴

Muitas doenças podem alterar os mecanismos de defesa do trato respiratório. Pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são cronicamente colonizados com bactérias. A maioria dos estudos aponta para taxas de colonização bacteriana que variam de 20% a 80% em pacientes com doença obstrutiva estável. Muitos dos organismos 'culturados' são da flora oral, como o *Streptococcus viridans*, entretanto, organismos potencialmente patogênicos como

Haemophilus influenzae, *S. pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* são frequentemente culturados.^{5,6} Quanto mais grave a obstrução, mais os pacientes serão colonizados.^{6,7} Pacientes portadores de bronquectasias são frequentemente colonizados por germes como *H. influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, entre outros.⁸ Naqueles com fibrose cística, é comum a colonização do trato respiratório por *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁸ Existem evidências de que doenças malignas endobrônquicas podem levar à colonização bacteriana, sendo mais comum em pacientes com tumores centrais (73%) do que naqueles com tumores periféricos (23%), possivelmente provocada pelo acúmulo de secreções abaixo do tumor.⁹ Muitos pacientes hospitalizados desenvolvem colonização da orofaringe com bactérias patogênicas. Doenças não-respiratórias também podem danificar os mecanismos de defesa do trato respiratório. Existem evidências *in vitro* de que a alteração de sacarídeos na superfície das células epiteliais associadas a doenças agudas podem levar a uma melhor aderência bacteriana.¹⁰ Parece que as bactérias têm a capacidade de aderir mais rapidamente às células traqueais de pacientes traqueostomizados que foram colonizados por *Pseudomonas sp.* do que às daqueles onde essa colonização não foi observada.¹¹

Assim como as doenças respiratórias e não-respiratórias podem levar a colonização bacteriana, muitas intervenções terapêuticas com instrumentação do trato respiratório também provocam colonização. A intubação traqueal é sabidamente uma causa de colonização bacteriana. Existem estudos que mostram a presença de *Pseudomonas aeruginosa* nas vias aéreas inferiores sem que haja colonização da orofaringe, sugerindo um mecanismo local que favorece a colonização.¹² Nesses pacientes, ocorre dano da barreira epitelial pelo *cuff* e pela ponta do tubo, estagnação de muco pela interrupção do movimento ciliar ascendente provocado pelo *cuff*, crescimento bacteriano na superfície do tubo protegida dos mecanismos de defesa das vias aéreas, e abolição da tosse devido à transposição da glote.¹³ Teoricamente, a broncoscopia rígida poderia levar ao dano do epitélio respiratório e à consequente colonização bacteriana, fato menos provável na broncoscopia flexível, devido ao menor trauma provocado por esse procedimento.¹⁴ Os *stents* de vias aéreas também favorecem a colonização, sendo este o mais provável fator de risco para a retenção de secreções e formação de *pluggs*, ao contrário da secreção mucosa reflexa que ocorre na presença de corpos estranhos.¹⁵ Existem estudos que mostram que a colonização bacteriana pode ser um dos fatores responsáveis pela formação de tecido granulomatoso em pacientes com *stents* traqueais e tubos em T.¹⁶

Várias linhas de investigação têm sido propostas para prevenir a colonização bacteriana do trato respiratório inferior. O uso de agentes antissépticos ou antibióticos na orofaringe, como a clorexidina e as pastas de an-

tibiótico, diminui a taxa de colonização e de pneumonia associada à ventilação mecânica sem, contudo, diminuir a mortalidade em pacientes ventilados.¹⁷ A vacina para *Haemophilus influenzae* é usada para reduzir a colonização, as exacerbações agudas e a inflamação crônica em pacientes com DPOC.¹⁸ Alguns achados sugerem que o uso de heparina, dextran e mannan podem bloquear a

adesão bacteriana às células do epitélio respiratório.¹⁹ A impregnação com prata ou clorexidina, nos tubos endotraqueais, têm resultado na redução das taxas de colonização em cães sob ventilação mecânica e em modelos *in vitro*.²⁰ Esse modelo poderá ser usado na aplicação de *stents* traqueobrônquicos, onde a retenção de secreção tem sido um problema constante.²¹

REFERÊNCIAS

1. Johanson, WG Jr. Colonização bacteriana do trato respiratório. In Fishman, AP. Diagnóstico das doenças pulmonares. 2ª edição, 1992, vol. 2. p.1459-64.
2. Metersky, ML. Bacterial colonization of the airways: mechanisms and Consequences. *J Bronchol* 2005;12:267-70.
3. Prince, AS. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med*. 2002;14 (347):1110-1.
4. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J* 1996;9:1523-30.
5. Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, et al. Lower airway bacterial colonization in asymptomatic smokers and smokers with chronic bronchitis and recurrent exacerbations. *Respir Med* 2000;94:881-7.
6. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.
7. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:343-8.
8. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;18(346):1383-93.
9. Ioanas M, Angrill J, Baldo X, et al. Bronchial bacterial colonization in patients with resectable lung carcinoma. *Eur Respir J* 2002;19:326-32.
10. Weinmeister KD, Dal Nogare AR. Buccal cell carbohydrates are altered during critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:131-4.
11. Niederman MS, Merrill WM, Ferranti RD, et al. Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. *Ann Intern Med* 1984;100:795-800.

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 metilcolina 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 Brauwler 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.

Artigo original

Estratificação de gravidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.

Risk Assessment of patients with community-acquired pneumonia.

Ligia Rabello¹, Jorge I. F. Salluh¹.

RESUMO

A despeito dos avanços farmacológicos e das terapias de suporte de pacientes gravemente enfermos, as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) mantêm-se como a principal causa de hospitalização e morte por doença infecciosa, e a mais frequente e grave infecção em pacientes criticamente enfermos. O manejo ideal da PAC requer um reconhecimento imediato do paciente gravemente enfermo para definir, com precisão, a necessidade de internação hospitalar ou na UTI. A definição inicial de alocação do paciente com PAC é crucial para a sua evolução clínica. O presente artigo revisa os recentes avanços em escores e no uso de biomarcadores como ferramentas para estratificação de gravidade de pacientes com PAC.

Descritores: pneumonia, biomarcadores, escores, estratificação de risco, sepse.

ABSTRACT

Despite the recent advances in pharmacologic and supportive therapies for severely ill patients, community-acquired pneumonia remains a major cause of hospital admission and mortality. The initial ideal management of community-acquired pneumonia requires the prompt recognition of its severity for an adequate definition of need for hospital and intensive care admission. Patient allocation is crucial for the delivery of optimal care. The present article reviews the recent advances in scoring systems and use of biomarkers as tools for the assessment of risk and severity of illness in patients with community-acquired pneumonia.

Keywords: pneumonia, biomarkers, scores, risk stratification, sepsis.

INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A despeito dos avanços farmacológicos e das terapias de suporte de pacientes gravemente enfermos, as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) mantêm-se como a principal causa de hospitalização e morte por doença infecciosa,¹⁻³ e a mais frequente e grave infecção em pacientes criticamente enfermos.^{2,4}

Embora dados específicos relativos à epidemiologia das PAC no Brasil sejam escassos, um recente estudo multicêntrico internacional gerou dados epidemiológicos de grande relevância sobre a microbiologia e mortalidade relativas às PAC na América Latina.⁵ Este estudo, realizado entre os anos de 2001 e 2006, avaliou um total de 2868 pacientes hospitalizados devido a PAC, e observou o tempo de hospitalização de sete dias e a mortalidade de 10%. No entanto, dados específicos relativos aos pacientes criticamente enfermos não são fornecidos.

As PAC graves frequentemente necessitam de cuidados intensivos e estão associadas à elevada letalidade, podendo ultrapassar os 25%.⁶⁻¹¹

Os principais aspectos relacionados ao aumento da mortalidade e ao consumo de recursos são gravidade da apresentação clínica, idade, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e uso de ventilação mecânica (VM) invasiva.^{3,12} A maior parte dos estudos avaliou o impacto das PAC graves em desfechos precoces, tais como mortalidade na UTI, intra-hospitalar e em 30 dias. Estudos mais recentes, no entanto, apontam para um efeito sustentado na morbi-mortalidade, que pode prolongar-se por anos após o evento inicial. Kaplan e cols.¹² realizaram um estudo de caso-controle para avaliar o impacto das PAC na mortalidade, em longo prazo, em pacientes idosos. Os autores avaliaram 158.960 pacientes hospitalizados devido a PAC e 794.333 controles hospitalizados, em

1. Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer; Rio de Janeiro, Brasil.

Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Jorge I. F. Salluh. Instituto Nacional de Câncer; Centro de Tratamento Intensivo, 10º andar, Praça Cruz Vermelha, 23, CEP: 20230-130, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefone: +55 21 2506 6120. Fax: +55 21 2294 8620. E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br.

um pareamento 1:5, incluindo variáveis como idade e gênero. A mortalidade hospitalar foi superior em pacientes com PAC, quando comparados aos controles (11% vs 5,5%, respectivamente), e as diferenças na mortalidade em 1 ano foram ainda mais impressionantes (40,9% vs 29,1%, respectivamente).¹²

POR QUE É NECESSÁRIO ESTRATIFICAR A GRAVIDADE?

Dados epidemiológicos reforçam a importância da utilização de critérios de diagnóstico e tratamento adequados, bem como medidas de prevenção de PAC. Na última década, diversas intervenções terapêuticas vêm sendo testadas em pacientes com infecções graves, e foram associadas à redução de mortalidade.¹³⁻¹⁷ Contudo, a maior eficácia destas intervenções encontra-se fortemente associada ao seu início precoce.¹⁶ Com base nesta premissa, consideramos que a rápida e precisa identificação de pacientes graves, ou em risco de evolução clínica desfavorável, seja fundamental para reduzir a mortalidade de pacientes com infecções graves.¹⁸⁻²¹ É de extrema importância a estratificação de risco e a alocação correta do paciente no momento da sua apresentação clínica.

FORMAS DISPONÍVEIS DE ESTRATIFICAÇÃO: CLÍNICA, ESCORES, BIOMARCADORES

O manejo ideal da PAC requer um reconhecimento imediato do paciente gravemente enfermo para definir, com precisão, a necessidade de internação hospitalar ou na UTI. A definição inicial de alocação do paciente com PAC é crucial para a sua evolução clínica.³ Logo, alguns critérios devem orientar o médico para determinar o melhor local para o tratamento do paciente: ambulatorial, internação clínica ou internação em terapia intensiva.

A anamnese e o exame físico são essenciais para o diagnóstico de PAC. Informações sobre as co-morbidades são importantes para a avaliação de risco para PAC grave, como a presença de asma, DPOC, insuficiência renal/diálise, insuficiência cardíaca, DAC, diabetes *mellitus*, neoplasias, doenças neurológicas crônicas e hepatopatia crônica/abuso de álcool. Em pacientes com mais de 60 anos, a institucionalização e o uso de imunossuppressores são capazes de aumentar o risco de PAC grave.²² Porém, a anamnese e o exame físico permanecem pouco sensíveis e específicos para prever gravidade.²²

Por isso, os escores são muito úteis para, de modo sistematizado, realizar a diferenciação destes pacientes. Isto evita internações desnecessárias e, ao mesmo tempo, direciona pacientes de alto risco para internação em ambiente adequado para monitoração e realização de intervenções proporcionais a sua gravidade.

ESCORES DE GRAVIDADE

CURB-65

O CURB-65 é uma modificação do critério original da *British Thoracic Society* (BTS). É mais simples e, portanto, tem maior aplicabilidade em setores de

emergência. Dentre os exames complementares, exige somente a medida da uréia sérica. O CURB-65 consegue, através de um acrônimo, descrever as variáveis a serem analisadas, de maneira simples e rápida. Cada letra equivale a 1 fator de risco para morte em 30 dias e equivale a 1 ponto no escore. Quando o valor total é de 0 – 1, a mortalidade na coorte de validação foi de 0%, enquanto foi >20% se o escore for ≥ 3 . A mortalidade com escore de 2 foi de 8,3%. Desta forma, pacientes com escore 0 – 1, podem ser tratados ambulatorialmente, já os com escore ≥ 3 , devem ser internados, pois têm critérios de gravidade.²³ (Tabela 1)

Tabela 1 - Escore CURB-65.

CURB 65
confusão mental
uréia alta (> 40mg/dl)
frequência respiratória ≥ 30 ipm
hipotensão arterial (PAS < 90mmHg ou PAD ≤ 60 mmHg)
idade ≥ 65 anos

Este escore é capaz de prever a gravidade de doença, enquanto o PSI é um escore de risco de morte. Porém, o CURB-65 não é capaz de reconhecer os pacientes com PAC grave que necessitam de internação em UTI.²²

Pneumonia Severity Index (PSI)

O PSI, por sua vez, é composto de uma extensa lista de critérios clínicos e laboratoriais e foi, inicialmente, validado com o objetivo de identificar pacientes com baixo risco de morte.^{9,24} Ele foi descrito numa coorte de 14.199 pacientes internados e, em seguida, validado em 38.039 pacientes.²³

O PSI é um escore que divide os pacientes com suspeita de PAC em 5 classes, baseadas no risco de morte. As variáveis se baseiam na história clínica, no exame físico e nos exames laboratoriais. Por esta razão, torna-se mais problemático o seu cálculo no Serviço de Emergência, pois exige o resultado de exames laboratoriais, gasometria arterial e radiografia de tórax.

Este escore é dicotomizado em 2 níveis: o PSI I e PSI II – V. O PSI I caracteriza os pacientes com menos de 50 anos de idade, sem nenhuma co-morbidade ou alteração no exame físico. Logo, este escore permite identificar, de modo preciso, um subgrupo de pacientes com baixo risco de morte e que pode, portanto, ser tratado em regime ambulatorial.

Classes IV e V representam um grupo de pacientes particularmente graves, que requerem hospitalização. Se o paciente apresentar qualquer uma das variáveis na tabela 2, ele irá ganhar os pontos referentes a ela e será classificado em uma das classes descritas nessa mesma tabela. Como se trata de um escore para prever mortalidade, ele não leva em consideração a necessidade de internação na UTI e não define, diretamente, gravidade de doença.²³

Tabela 2- Componentes do Escore PSI (Pneumonia Severity Index).

PSI classes II - V	Pontos
Idade (homem)	Idade (anos)
Idade (mulher)	Idade (anos) – 10
Home care	10
Neoplasia	30
Doença hepática	20
Insuficiência cardíaca	10
Doença cerebrovascular	10
Doença renal	10
Alteração do estado mental	20
FR ≥ 30ipm	20
PAS < 90mmHg	20
Tax ≤ 35 ou >40° C	15
FC ≥125bpm	10
pH < 7,35	30
Ur ≥60mg/dl	20
Na < 130	20
Glicose ≥ 250	10
Hematócrito <30%	10
paO2 < 60mmHg	10
Derrame pleural	10

Classes do PSI: II < 70 pontos; III 71 – 90 pontos; IV 91 – 130 pontos; V > 130 ponto

Trata-se de um método tradicional, que auxilia no manejo do paciente com PAC que pode ser tratado ambulatorialmente. Uma limitação deste escore é a ausência de co-morbidades de grande importância, tais como DPOC, diabetes *mellitus* (DM), distúrbios cognitivos e doença coronariana (DAC), como co-morbidades a serem pontuadas no escore. Provavelmente, este grupo de pacientes tenha um resultado subestimado pelo desconhecimento destas co-morbidades.²² Outra limitação é a exclusão de pacientes com imunossupressão grave, hipoxemia, problemas sociais graves ou com descompensação de doença crônica. Isso limita a capacidade do escore ser extrapolado para algumas populações específicas de pacientes com PAC.²³

Escore de 2007 ATS/IDSA

O escore da 2007 ATS/IDSA é capaz de englobar todos os preditores de gravidade num paciente com PAC grave. Ele tem como objetivo identificar pacientes que necessitam de internação direta na UTI. Os critérios maiores são compostos por indicações absolutas de internação em UTI (uso de vasopressores ou uso de ventilação mecânica). A sua validação, em uma grande população de pacientes com PAC, confirma sua habilidade em prever gravidade de doença de maneira mais adequada que o PSI e o CURB-65.²² (Tabela 3)

Considerando os critérios acima, a internação em UTI é recomendada se há 1 critério maior ou 3 critérios menores.

Tabela 3 - Critérios de gravidade na PAC (American Thoracic Society).

Critérios menores
FR ≥ 30ipm
P/F ≤ 250
Infiltrado multilobar
Confusão mental / desorientação
Aumento da uréia (Ur ≥ 40mg/dl)
Leucopenia (<4000 céls/mm ³)
Plaquetopenia (<100.000céls/mm ³)
Hipotermia (<36°C)
Critérios maiores
Hipotensão, que necessita de reposição volêmica vigorosa
Ventilação mecânica invasiva
Choque séptico, necessitando de vasopressores

LIMITAÇÕES DOS ESCORES TRADICIONAIS

Atualmente, os escores CURB-65 e PSI são vistos de modo complementar, contudo a aplicação do último ainda é limitada, por ser muito laborioso.^{25,26} Um aspecto que merece ser discutido diz respeito à possibilidade destes escores subestimarem a gravidade dos pacientes, resultando em estratificação inadequada. Tal aspecto parece ocorrer de modo mais proeminente em pacientes jovens, onde muitos dos critérios pontuados podem estar ausentes, mesmo na presença de hipoxemia e desconforto respiratório.^{25,26} O PSI agrega muitos pontos à idade e às co-morbidades, e não avalia critérios de gravidade específicos da pneumonia.¹ Os idosos, por sua vez, podem ter sua gravidade subestimada pelo CURB-65, em especial se considerarmos que este escore não avalia a presença de co-morbidades. Porém, o CURB-65 ainda é mais sensível que o PSI para avaliar mortalidade de pacientes idosos.²³

Embora haja limitações inerentes a qualquer modelo probabilístico, PSI e CURB-65 podem ser considerados bons preditores de mortalidade. Como são escores já exaustivamente validados em grandes populações, tornam-se muito úteis em estudos demográficos, para definir certa população e para fazer comparação entre elas.²³

Spindler e colaboradores avaliaram a acurácia do PSI, do CURB-65 e do 2007 ATS/IDSA em prever a necessidade de UTI e o risco de morte numa população com PAC com bacteremia pneumocócica. Como esperada, a necessidade de UTI foi maior nos grupos de maior risco, nos diferentes escores. O PSI é o escore de maior sensibilidade, enquanto o 2007 ATS/IDSA é o mais específico. Quando consideramos CURB-65 ≥2 como alto risco, sua sensibilidade torna-se equivalente a do PSI, com facilidade na execução a beira do leito. De modo geral, o 2007 ATS/IDSA foi considerado o me-

lhor sistema preditor de morte, com maior especificidade e maior valor preditivo positivo, contudo com a sensibilidade um pouco inferior aos demais.²⁷

NOVOS ESCORES E RECENTES AVANÇOS NA ESTRATIFICAÇÃO

Como não era previsto na criação dos escores tradicionais de prognóstico, estes não são capazes de prever a necessidade de internação na UTI. Isso estimulou a criação de novos escores preditores de gravidade, que foram desenvolvidos na Espanha e na Austrália.²³

O SOAR foi um escore baseado nas recomendações da *British Thoracic Society* (BTS), que visa ser um bom preditor de gravidade nos pacientes com PAC. Ele é composto por pressão arterial sistólica (PAS) <90mmHg, oxigenação (P/F<250), idade (>65 anos) e frequência respiratória (≥ 30 ipm). PAC grave é definida pela presença de ≥ 2 dos 4 critérios acima. Ele utiliza a piora da relação PaO₂/FiO₂ como um critério de gravidade, da mesma forma que o escore IDSA/ATS. O SOAR não inclui a uréia sérica, nem a presença de confusão mental na classificação de gravidade, pois seu valor de discriminação é limitado. Talvez, isto permita uma melhor estratificação de risco dos pacientes idosos, onde estão presentes muitas variáveis de confusão.²⁸

Um outro estudo avaliou 862 pacientes australianos com PAC, quanto à necessidade de vasopressores e/ou de suporte ventilatório (IRVS), razões comuns de internação na UTI. Através da análise multivariada, 8 achados clínicos foram associados à necessidade de IRVS, compondo um acrônimo "SMART-COP". As variáveis são PAS<90mmHg, infiltrado Multilobar, Albumina <3,5g/dL, aumento da frequência Respiratória ≥ 25 ipm (<50 anos) e ≥ 30 ipm (>50 anos), Taquicardia >125 bpm, Confusão mental, hipoxemia paO₂ <70mmHg (≤ 50 anos) ou <60mmHg (>50 anos). As variáveis que incluem hipóxia, hipotensão e acidemia recebem 2 pontos, enquanto as outras recebem 1 ponto. Assim, a necessidade de IRVS é caracterizada por ≥ 3 pontos do escore.²³ O SMART-COP ≥ 3 identificou a maioria dos pacientes que necessitaram de IRVS melhor do que o PSI classes IV e V e CURB-65. A acurácia do SMART-COP foi excelente, tanto para os pacientes provenientes do setor de emergência, como para os pacientes que já estavam internados na enfermaria. Mesmo em sua versão que prescindiu de exames laboratoriais complexos, a "SMRTCO", a predição de gravidade foi muito boa. Uma limitação deste estudo foi a inclusão de pacientes que trataram PAC internados no hospital, não avaliando a validade do escore num subgrupo de pacientes sem critério de gravidade.²⁹

Estudo prospectivo multicêntrico recente avaliou uma coorte de 6560 pacientes com PAC, sem indicação de internação em UTI na admissão (insuficiência respiratória ou choque). Seu objetivo era identificar fatores de risco para admissão na UTI, nos primeiros 3 dias de internação. Foram encontrados 11 fatores de

risco independentes, associados à admissão na UTI, que compuseram o índice REA-ICU (*Risk of Early Admission to ICU index*). A AUROC do REA-ICU foi de 0,80, maior que do PSI (0,75) e do que do CURB-65 (0,69) em prever admissão na UTI, nos dias 1 - 3. Assim, o REA-ICU demonstrou um poder discriminatório consistente para prever internação na UTI de pacientes com CAP e pacientes sem necessidade imediata de transferência para UTI.³⁰

Atualmente, uma nova forma de avaliação clínica dos pacientes com sepse vem sendo empregada, com o objetivo de classificá-los quanto à gravidade. É um método análogo ao usado no sistema de estadiamento das neoplasias (sistema TNM). Conhecido como sistema PIRO, ele classifica o paciente com sepse através de 4 critérios: Predisposição, Infecção, Resposta e disfunção Orgânica. Estes critérios se baseiam em alguns dados que interferem diretamente na evolução da sepse, como o conteúdo genético individual, o local da infecção, a natureza da infecção e o grau de resposta ao hospedeiro, entre outros. Rello e colaboradores³¹ avaliaram um modelo baseado no conceito do PIRO especificamente para PAC, quando comparado com o APACHE II e o 2007 ATS/IDSA. Foi utilizada uma coorte de 529 pacientes, que demonstrou que valores altos do sistema PIRO estavam associados a maior mortalidade, a maior tempo de permanência na UTI e a mais dias de ventilação mecânica.³¹

BIOMARCADORES

Apesar da avaliação de variáveis clínicas, isoladamente^{32,33} ou agrupadas em escores prognósticos,^{34,10} ser tradicionalmente usada para estimar a gravidade e prever o prognóstico de pacientes com PAC, as limitações destes métodos são significativas. Desta forma, o uso de biomarcadores vem sendo estudado, com a finalidade de incrementar a acurácia de diagnóstico e o prognóstico de infecções graves,^{19,35,36} em especial das pneumonias.³⁷⁻⁴²

Um biomarcador ideal deve estar ausente em pacientes não-infectados, deve surgir junto ou, idealmente, preceder as manifestações clínicas e deve desaparecer com o tratamento adequado, ou se manter elevado numa falha terapêutica.⁴⁰

Esta tendência do uso de biomarcadores^{18-20,35-37,43-47} deriva do fato de que o aumento da morbidade destes pacientes parece estar relacionado a uma maior intensidade da resposta inflamatória e, conseqüentemente, da gravidade das disfunções orgânicas.^{19,48,49} De modo semelhante, o desenvolvimento de resposta inflamatória sistêmica, quando avaliada por parâmetros clínicos⁵⁰ ou pela presença de concentrações elevadas de citocinas no plasma ou nos espaços alveolares, parece estar associada a um pior prognóstico de pacientes com PAC grave.⁵¹⁻⁵³ O disparo e a manutenção da resposta inflamatória pulmonar dependem da expressão e da complexa interação de uma rede de citocinas pró-inflamatórias e

antiinflamatórias. O tempo de evolução da resposta inflamatória parece estar associado a diferentes concentrações de citocinas pró e anti-inflamatórias^{51,54} e, tardiamente, há uma reduzida capacidade de resposta aos estímulos inflamatórios.⁵⁵ Embora a resposta inflamatória seja, até certo ponto, compartimentalizada nos espaços alveolares⁵⁶, a presença de elevadas concentrações sistêmicas e pulmonares de citocinas tem sido demonstrada e parece estar associada a mortalidade hospitalar⁵¹⁻⁵³ e a morbimortalidade a longo prazo.⁴⁷

Contudo, há resultados conflitantes na literatura. Alguns estudos sugerem que as elevações da concentração de IL-1, IL-6, IL-10, TNF-alfa e proteína C reativa nem sempre estão associadas à gravidade do quadro e ao prognóstico e, por vezes, tem limitado poder de discriminação. Observa-se ampla sobreposição dos valores de biomarcadores encontrados em sobreviventes e não-sobreviventes de PAC grave.⁵⁷⁻⁵⁹ Por outro lado, Coelho e cols., recentemente, descreveram padrões distintos da evolução de proteína C reativa (PCR) e sua correlação com o prognóstico de pacientes com PAC.⁶⁰ Os mesmos autores já haviam observado dados semelhantes em pacientes com PAV.⁶¹

Nas infecções graves, a procalcitonina (PCT), um precursor da calcitonina, tem sido associada ao prognóstico de infecções bacterianas.

Quando comparada a PCR e a PCT na acurácia diagnóstica da sepse, vemos que a PCT é superior, mas tem uma performance moderada na diferenciação de sepse e SIRS em pacientes críticos (AUC = 0,78).⁸

A liberação da PCT pode derivar do estímulo de toxinas bacterianas (ex-lipopolisacarídeo) ou citocinas com ação pró-inflamatória. A PCT, medida nas primeiras 24 horas de internação hospitalar, correlaciona-se bem com o PSI e com o desenvolvimento de complicações clínicas, tais como empiema, VM e choque séptico.^{45,62} Em estudo recente, Christ-Crain e cols.⁶³ demonstraram que a mensuração seriada de níveis de PCT pode orientar o tempo de tratamento. Nesse estudo, 302 pacientes com PAC foram randomizados a receber o tratamento convencional ou guiado pelos níveis plasmáticos de PCT. Pacientes hospitalizados (97% da amostra), cujo tratamento foi guiado por PCT, utilizaram menos antimicrobianos e tiveram mortalidade semelhante. Desta forma, a PCT pode ser útil, não somente para estimar prognóstico,⁶²⁻⁶⁴ mas para orientar a terapêutica de pacientes com PAC.

Muito embora diversos estudos tenham avaliado biomarcadores em pacientes hospitalizados com PAC, poucos se restringiram a estudar aqueles admitidos na UTI e, portanto, com maior risco de morte.⁴⁰ Em um contexto de elevada morbi-mortalidade, o conhecimento de biomarcadores que possam estar associados ao prognóstico, e que sejam mediadores com papel de destaque no processo fisiopatológico, pode representar um avanço significativo na estratificação destes pacientes.^{20,36,65}

Alterações da resposta adrenal têm sido associadas ao prognóstico de pacientes com infecções graves^{66,67} e, mais recentemente, em pacientes com PAC.⁶⁸⁻⁷¹ Contudo, até recentemente, poucos estudos retrospectivos,⁷⁰⁻⁷² envolvendo um pequeno número de pacientes, avaliaram os níveis de cortisol em pacientes com PAC internados em UTI. Esses estudos, muito embora tenham demonstrado a presença de alterações da resposta endócrina, não tinham poder para demonstrar diferenças de prognóstico e não foram desenhados com o objetivo de avaliar mais detalhadamente a função adrenal, não havendo, assim, a disponibilidade de testes de corticotropina ou medidas de cortisol livre.

Christ-Crain e cols. Avaliaram prospectivamente 278 pacientes com PAC, de diferentes classes de gravidade (PSI classes I a V), e concluíram que os níveis de cortisol plasmático total eram associados à gravidade da doença e à mortalidade, de modo comparável ao PSI.⁶⁸ Gotoh e cols. avaliaram 64 pacientes hospitalizados com PAC e observaram correlação entre os níveis de cortisol plasmático e o tempo de internação e mortalidade hospitalar.⁶⁹ Nestes estudos, pacientes com diferentes espectros de gravidade foram avaliados e apenas um pequeno número de pacientes encontrava-se gravemente enfermo. Num recente estudo do nosso grupo,⁴⁴ avaliamos prospectivamente a resposta adrenal de uma população de pacientes com PAC grave que necessitaram de internação na UTI. Níveis de cortisol basal correlacionaram-se com a gravidade da doença. O cortisol basal total teve correlação moderada com o escore APACHE II ($r^2 = 0,24$, $p = 0,0001$), SOFA ($r^2 = 0,14$, $p = 0,001$) e RISSC ($r^2 = 0,12$, $p = 0,002$) no primeiro dia de UTI. Nesse estudo, o cortisol basal foi superior a APACHE II, CURB-65, D-dímero, proteína C reativa, contagem de leucócitos e o escore SOFA na predição de mortalidade hospitalar. Um ponto de corte ótimo (25,7 µg/dL) para a predição de mortalidade hospitalar foi encontrado e, através de curvas de Kaplan-Meier, observamos que pacientes com cortisol basal acima deste ponto de corte tiveram mortalidade mais elevada (36,8% vs 9,4%, $p = 0,019$). Desta forma, o cortisol basal tem sido proposto como um biomarcador promissor para a predição de mortalidade e estratificação de gravidade de doença, embora ainda necessite de validação em estudos multicêntricos.

RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS

Considerando os recentes avanços na estratificação de gravidade de pacientes com PAC, deve-se buscar implementar, de modo universal o uso de critérios bem definidos e sistematizados para classificação de risco inicial. Em departamentos de emergência com alto grau de organização e protocolos implementados, deve-se almejar a utilização do escore mais completo e com maior acurácia para identificação de pacientes em risco de deterioração clínica: O SMART-COP. Entretanto, no caso de buscar rapidamente disseminar um esco-

re de grande simplicidade e que prescindia de exames complementares, recomendamos que se aplique o CRB-65 (versão do CURB-65 sem a avaliação de uréia), que tem poder de discriminação de moderado a bom para pacientes com PAC. O uso de biomarcadores deve

ser avaliado em cada instituição e, nesse momento, tem mais utilidade em protocolos de pesquisa do que na prática clínica, uma vez que ainda não há clareza da sua superioridade em relação aos (bons e) novos escores tais como SMART-COP e SOAR.

REFERÊNCIAS

1. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18(4):501-13.
2. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Jr., Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1709-18.
3. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007;131(4):1205-15.
4. Restrepo MI, Anzueto A. The role of new therapies for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(6):557-64.
5. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(10):1086-93.
6. Ubenauf KM, Krueger M, Henneke P, Berner R. Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infectious in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(2):159-62.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.
8. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000;55(3):219-23.
9. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
10. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134-41.
11. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia: A propensity-adjusted analysis. *Chest* 2007;131(2):480-8.
12. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Lindenzwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163(3):317-23.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.
14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
15. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-71.
16. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
18. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003;31(5):1560-7.
19. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 2007;11(2):R49.
20. Salluh JI, Bozza PT. Biomarkers of sepsis: lost in translation? *Crit Care Med*. 2008;36(7):2192-4.
21. Salluh JI, Bozza PT, Bozza FA. Surviving sepsis campaign: a critical reappraisal. *Shock* 2008;30(suppl 1):70-2.
22. Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Forum* 2008;12(suppl 6):S2.
23. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology* 2009;14:327-35.
24. Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997;157(1):47-56.
25. Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J* 2006;27(1):9-11.
26. Rello J, Rodriguez A. Severity of illness assessment for managing community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2007;33(12):2043-4.
27. Spindler C, Örtqvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:816-23.
28. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL et al. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age and Ageing* 2006;35:286-91.
29. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M et al. 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.
30. Renaud B, Labarère J, Coma E. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care Forum* 2009;13:R54.
31. PIRO PAC Rello.???
32. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120(2):555-61.
33. Lim WS. Severity assessment in community-acquired pneumonia: moving on. *Thorax*. 2007;62(4):287-8.
34. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration* 2006;73(4):503-8.
35. Marshall JC. Biomarkers of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8(5):351-7.
36. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100(suppl 1):217-21.
37. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr*

- Opin Crit Care 2006;12(5):446-51.
38. Chastre J. Ventilator-associated pneumonia: what is new? *Surg Infect* 2006;7(suppl 2):S81-5.
 39. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350(5):451-8.
 40. Povoia P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(2):157-62.
 41. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;126(4):1087-92.
 42. Mueller C, Muller B, Perruchoud AP. Biomarkers: past, present, and future. *Swiss Med Wkly* 2008;138(15-16):225-9.
 43. Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Fatal Outcome in Sepsis. *Shock* 2004;22(4):309-13.
 44. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa ESJR, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134(5):947-54.
 45. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008;52(1):48-58.
 46. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911;1:577-8.
 47. Yende S, Angus DC, Ding J, Newman AB, Kellum JA, Li R, et al. 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and haplotypes are associated with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1129-37.
 48. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1242-7.
 49. Bonten MJ, Fron AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1105-13.
 50. Cook D. Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med*. 2000;26(suppl 1):S31-S37.
 51. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(5):461-8.
 52. Rano A, Agusti C, Sibila O, Torres A. Associated inflammatory response in pneumonia: role of adjunctive therapy with glucocorticoids. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(2):179-84.
 53. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125(4):1335-42.
 54. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG, Oellerich M. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2004;37(3):204-9.
 55. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24(1):163-72.
 56. Monneret G, Debard AL, Venet F, Bohe J, Hequet O, Bienvenu J, et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med* 2003;31(7):2068-71.
 57. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(3):710-6.
 58. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20(4):990-5.
 59. Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax* 1999;54(1):51-5.
 60. Fernandez-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratala J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(5):813-20.
 61. Coelho L, Povoia P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11(4):R92.
 62. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25(5):804-12.
 63. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128(4):2223-9.
 64. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):84-93.
 65. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32(3):469-72.
 66. Salluh JI, P; Bozza F.A.; Soares, M; Bozza, P.T. Current perspectives for the use of corticosteroids in sepsis: patient selection is the key. *Therapy* 2008;5(6):797-800.
 67. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365(9453):63-78.
 68. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283(8):1038-45.
 69. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Muller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):913-20.
 70. Gotoh S, Nishimura N, Takahashi O, Shiratsuka H, Horinouchi H, Ono H, et al. Adrenal function in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;31(6):1268-73.
 71. Salluh JI, Verdeal JC, Mello GW, Araujo LV, Martins GA, de Sousa Santino M, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32(4):595-8.
 72. Brivet FG, Jacobs FM, Prat D, Grigoriu BD. Sophisticated biomarkers for community-acquired pneumonia severity assessment: gadgets or useful tools? *Intensive Care Med* 2008;34(5):975-6.
 73. Feldman C, Joffe B, Panz VR, Levy H, Walker L, Kallenbach JM, et al. Initial hormonal and metabolic profile in critically ill patients with community-acquired lobar pneumonia. *S Afr Med J* 1989;76(11):593-6.

Artigo original

Uso de corticosteróides sistêmicos nas pneumonias adquiridas na comunidade.

Systemic corticosteroids in community-acquired pneumonia.

Maira M. Rosolem¹, Jorge I. F. Salluh¹.

RESUMO

A pneumonia comunitária (PAC) é a principal causa infecciosa de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI), em todo o mundo. O uso de corticosteróides em infecções graves foi descrito, há mais de 90 anos, em pacientes apresentando necrose hemorrágica da glândula supra-renal devido à meningococemia. Desde então, os corticosteróides vêm sendo propostos e, por vezes, utilizados como terapia adjuvante no tratamento de diversas outras infecções graves. Recentemente, estudos têm sugerido o uso de corticosteróides em pacientes com PAC grave e sepse, como tratamento adjunto, com o objetivo de reduzir a mortalidade. No presente artigo, revisamos os mecanismos de ação, resultados de recentes estudos clínicos e atuais recomendações para o uso de corticosteróides sistêmicos em pacientes com PAC grave.

Descritores: pneumonia, corticosteróides, medicina intensiva, ventilação mecânica, sepse.

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is a major cause of admission to intensive care and is the leading infectious disease-related cause of death worldwide. Corticosteroids have been used in severe infections for more than 90 years initially in patients with adrenal hemorrhagic necrosis due to meningococemia. Corticosteroids have been proposed as adjunctive therapy in other severe infections. Recently, studies have suggested a role for corticosteroids in patients with pneumonia and severe sepsis aiming to reduce its associated mortality. In the present article we review proposed mechanisms of action, recent clinical studies and current recommendations for the use of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia.

Keywords: pneumonia, corticosteroids, intensive care, mechanical ventilation, sepsis.

INTRODUÇÃO

As pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) são a principal causa infecciosa de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI), em todo o mundo, apresentando uma mortalidade que varia de 22% a 54%.¹ Recentemente, estudos têm sugerido o uso de corticosteróides em pacientes com PAC grave, como tratamento adjunto, com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória sistêmica, a frequência e gravidade das disfunções orgânicas e, conseqüentemente, a mortalidade.² O uso de corticosteróides em infecções graves foi descrito, há mais de 90 anos, por Friederichsen, em pacientes pediátricos com púrpura *fulminans*, apresentando necrose hemorrágica da glândula supra-renal devido à meningococemia.¹⁷ Desde então, os corticosteróides vêm sendo propostos e, por vezes, utilizados como terapia adjunta no tratamento de diversas outras infecções graves, tais como meningite por

H. influenzae e *S. pneumoniae*, herpes zoster, tuberculose (com comprometimento oftalmológico, de meninge e pericárdio), síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) e pneumonia por *Pneumocystis*.

Diversos biomarcadores, tais como citocinas pró-inflamatórias e hormônios adrenocorticais, têm sido implicados como determinantes da gravidade e do prognóstico de pacientes com sepse. Concentrações elevadas de citocinas com IL-6, IL-8, TNF- α e cortisol refletem mudanças complexas na resposta imune a microorganismos, e estão associadas à alteração do sistema endócrino descrita em pacientes críticos com infecção grave.⁵ Neste sentido, diversos estudos têm mostrado que o tratamento com doses moderadas de corticosteróides pode influenciar a *downregulation* de citocinas inflamatórias, e acelerar a resolução da resposta inflamatória sistêmica associada à doença aguda grave.⁴ Dentre os mecanismos fisiopatológicos

1. Centro de Tratamento Intensivo, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil..

Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Rosana Alves: Jorge I. F. Salluh. Instituto Nacional de Câncer, Centro de Tratamento Intensivo, 10º andar, Praça Cruz Vermelha, 23, CEP: 20230-130, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefone: +55 21 2506 6120 Fax: +55 21 2294 8620 E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br..

propostos para justificar o potencial benefício de corticosteróides em pacientes com PAC grave, postulam-se ao menos dois: imunomodulação e tratamento da insuficiência adrenal.^{4,6}

O PAPEL DA FUNÇÃO ADRENAL

A exposição do hospedeiro a diversos estímulos nocivos resulta em uma resposta coordenada e estereotipada, com o objetivo de restaurar a homeostase do indivíduo e possibilitar sua sobrevivência. Esta resposta é mediada primariamente pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, assim como pelo sistema simpático-adrenal.⁴ A ativação deste eixo resulta no aumento da secreção do fator de liberação da corticotropina (CRF) pelo hipotálamo, estimulando a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH, por sua vez, irá estimular a produção de glicocorticóides (cortisol) pela zona glomerulosa do córtex da adrenal. O aumento da produção de cortisol apresenta múltiplos efeitos metabólicos, cardiovasculares e imunes, com o objetivo de restaurar a homeostase durante o stress. Além disso, a ativação do sistema simpático-adrenal resulta na secreção de epinefrina e norepinefrina, pela medula adrenal, e aumenta a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6.⁴

Pacientes críticos apresentam uma resposta inflamatória exagerada; neste cenário, a produção endógena de corticosteróides e o grau de responsividade das adrenais podem ser inadequados, configurando insuficiência de corticosteróide relativa.^{2,12,15} A insuficiência de corticosteróides, relacionada à doença crítica (CIRCI), é definida como uma atividade inadequada dos corticosteróides para a gravidade da doença do paciente,³ embora tal fato ainda seja normalmente teórico, sem que haja um ponto de corte de cortisol basal fixo que possa ser definido para todos os casos (Tabela 1).¹⁶ O diagnóstico da CIRCI é baseado em dois métodos: dosagem do cortisol total (<10mcg/dL) ou elevação <9mcg/dL de cortisol após o teste da cortrosina (administração de 250mcg ou 1mcg de ACTH sintético).

Tabela 1- Pontos de corte de cortisol total associados à significância clínica.

Pontos de corte	LR	95%CI
CIRCI provável		
Cortisol basal < 10µg/dL	∞	
delta cortisol < 9µg/dL	8,46	1,19-60,25
delta cortisol livre < 2µg/dL	9,5	1,05-9,54
cortisol basal < 10µg/dL ou delta cortisol < 9µg/dL	10,3	1,47-72,27
cortisol livre basal < 0,8µg/dL ou delta < 2µg/dL	3,62	1,22-10,73
CIRCI menos provável		
delta cortisol ≥ 16,8µg/dL	0,36	0,15-0,87
cortisol pós-ACTH > 44µg/dL	0,65	0,17-0,99

Através de um estudo de corte retrospectivo, Salluh et al avaliaram os níveis de cortisol e a prevalência de insuficiência adrenal em pacientes apresentando PAC grave.² Neste estudo, foi observada uma elevada

frequência de insuficiência adrenal (65%) em paciente com PAC grave. Este diagnóstico foi baseado somente no cortisol basal, e não em teste da cortrosina ou no cortisol livre. Entretanto, este estudo não mostrou diferenças, em relação ao prognóstico de pacientes, quanto ao uso de corticosteróides ou nível de cortisol. Tal fato pode ser explicado pelo desenho do estudo e pelo seu pequeno tamanho amostral.²

Posteriormente, nosso grupo avaliou, de modo prospectivo, os níveis de cortisol em pacientes com PAC grave, internados em UTI. Neste estudo, foram observadas, com elevada frequência, alterações na resposta adrenal, que foram associadas à gravidade da doença e ao prognóstico. O número de paciente preenchendo critérios para CIRCI também foi elevado (40,2%), porém, não foi relacionado a prognóstico. Neste estudo, o critério para CIRCI foi baseado no cortisol basal <10mcg/dL ou no teste da cortrosina positivo. Além disso, foi observado também que o nível de cortisol nos pacientes não-sobreviventes foi maior, demonstrando seu papel como bom preditor de prognóstico, quando comparado a escores de gravidade (APACHE II, CURB-65, SOFA) e marcadores (proteína C reativa, contagem de leucócitos) habitualmente empregados.⁵

Sabe-se que cerca de 90% do cortisol circulante está ligado à globulina de ligação ao corticosteróide (CGB), com <10% em sua forma livre (forma ativa biologicamente).³ Durante a doença aguda grave, particularmente na sepse, os níveis da CGB diminuem até cerca de 50%, resultando em um aumento significativo da percentagem de cortisol livre. Portanto, a dosagem do cortisol total pode não refletir com acurácia a fração livre, podendo levar a um subdiagnóstico da CIRCI. Neste sentido, Christ-Crain et al desenvolveram um método de avaliação simples e direto do cortisol livre, para avaliar se o teste da cortrosina reflete realmente a resposta adrenal ao estresse cirúrgico. Neste estudo, os níveis de cortisol total demonstraram aumento semelhante com o estresse cirúrgico, quando comparados à estimulação pelo ACTH, contudo o incremento do cortisol livre foi menos pronunciado com a estimulação pelo ACTH. Desta forma, é discutível se o cortisol total em resposta ao ACTH reflete a reserva máxima do eixo-hipotálamo-hipófise com acurácia. Os autores propõem que a mensuração do cortisol livre pode refletir os níveis de cortisol circulante e ativo com maior acurácia, se comparado ao cortisol total. Este aspecto, relativo ao diagnóstico de disfunção adrenal em pacientes gravemente enfermos, tais como aqueles com PAC grave, permanece alvo de controvérsia. Isto ocorre sobretudo se considerarmos que, ao avaliar especificamente pacientes com PAC, a performance para predição de mortalidade do cortisol total foi superior a do cortisol livre, o que reflete, não necessariamente seu papel na avaliação de insuficiência adrenal, mas ressalta seu uso como biomarcador.⁹

ESTUDOS CLÍNICOS EM PAC GRAVE

Atualmente, poucos estudos têm avaliado a função adrenal em pacientes com PAC. Além disso, a maioria dos pacientes destes estudos apresenta PAC leve a moderada, restando apenas uma pequena percentagem que necessita de admissão na UTI.⁵ Salluh *et al* realizaram uma revisão sistemática na qual identificaram e revisaram 4 estudos (três estudos controlados randomizados e um estudo de coorte retrospectivo) sobre a utilização de corticosteróides na PAC grave (Tabela 2). Em dois estudos^{18,19} foi observada uma redução significativa da morbidade e da mortalidade em pacientes tratados com corticosteroide sistêmico, quando utilizado por período prolongado (>7 dias). Confalonieri *et al.* realizaram um estudo randomizado, multicêntrico, com

46 pacientes, em que foi observada uma redução da mortalidade hospitalar (30% vs 0%; p= 0,009) com a administração de hidrocortisona venosa, durante 7 dias.¹⁸ Garcia e Vidal *et al.*, numa coorte retrospectiva, com 308 pacientes, concluíram, através de análise multivariada, que os corticosteróides estiveram associados à redução da mortalidade hospitalar (OR=0,29; 95%IC, 0,11-0,73).¹⁹ Além disso, estes 2 estudos foram os únicos a mostrar redução do tempo de hospitalização associada ao uso de corticosteróides.^{18,19} Entretanto, a dose e duração ideal da terapia com corticosteróides ainda permanece indefinida, estando contudo evidente que durações curtas (<5 dias) e, em especial, o uso de doses elevadas parecem estar associados a ausência de benefícios, ou mesmo a um excesso de efeitos adversos.⁶

Tabela 2 - Estudos clínicos que avaliaram o papel dos corticosteróides sistêmicos em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade grave.

Referencia	Desenho do estudo	Tamanho Amostral	Seleção de pacientes	Corticosteróides (dose e duração)	Desfechos
Marik, <i>et al.</i>	Estudo randomizado controlado, unicêntrico	30	PAC grave	Dose única (300mg/hidrocortisona)	Não alterou mortalidade Não influenciou níveis de TNF- α
Confalonieri, <i>et al.</i>	Estudo randomizado placebo controlado e multicêntrico	46	PAC grave	Dose moderada (240mg/d hidrocortisona) durante 7 dias	Melhora da sobrevida Redução do tempo de hospitalização Redução MODS/PCR
Mikami, <i>et al.</i>	Estudo randomizado <i>open label</i> controlado	31	PAC moderada e grave	Dose moderada (40mg/d prednisolona) por 3 dias	Redução no tempo de antibiótico Rapidez na normalização dos sinais vitais Não alterou mortalidade Redução de PCR
Garcia-Vidal, <i>et al.</i>	Coorte retrospectiva	308	PAC grave	Dose moderada (média 48mg/d metilprednisolona) por 11 dias	Melhora da sobrevida Redução de tempo de hospitalização

PAC = pneumonia adquirida na comunidade; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; MODS = escore de disfunção

Outro aspecto importante, avaliado por alguns estudos, foi o impacto dos corticosteróides na resposta inflamatória e na disfunção orgânica. Mikami *et al.* realizaram um estudo prospectivo randomizado controlado, em pacientes com PAC com indicação de internação hospitalar.⁷ Pacientes em UTI foram excluídos desse estudo. O desfecho primário foi o tempo de permanência hospitalar e o desfecho secundário, a duração do tra-

tamento com antibióticos e o tempo de normalização dos sinais vitais. Pacientes em uso de corticosteróides em doses baixas apresentaram redução na duração do tratamento antimicrobiano e maior rapidez na normalização dos sinais vitais, quando comparados ao grupo controle. Este estudo avaliou apenas uma pequena coorte de pacientes (n = 31), em um único centro, e não demonstrou diferenças significativas em mortalidade.⁷

Além disso, este foi o único estudo que avaliou a função adrenal em um subgrupo de pacientes, constatando uma prevalência de CIRCI de 43%.

Marik *et al.*, em um estudo prospectivo multicêntrico, com 30 pacientes, avaliaram o impacto da terapia com corticosteróides, em dose única, na resposta inflamatória e mortalidade dos pacientes com PAC grave. Além de não terem observado qualquer diferença na mortalidade, também não conseguiram mostrar impacto nos níveis de TNF- α .²⁰ Outros dois estudos avaliaram o efeito imunomodulador dos corticosteróides.^{7,18} Nestes estudos, foi observada uma redução mais acentuada dos níveis de proteína C reativa (PCR), nos pacientes tratados com corticosteróides. Confalonieri *et al.* também demonstraram que pacientes em uso de corticosteróides apresentaram uma redução significativa do escore de disfunção orgânica múltipla (MODS), em relação ao grupo placebo.¹⁸

O aumento do risco de infecção nosocomial e de outros efeitos adversos, tais como distúrbios eletrolíticos e hiperglicemia, são plausíveis, quando se administra corticosteróides a indivíduos com infecções graves. Do ponto de vista da segurança, embora não tenham sido sistematicamente investigados nestes estudos, não foi observado aumento dos efeitos adversos dos corticosteróides (miopatia, hiperglicemia e infecções nosocomiais).⁶

CONCLUSÕES

Atualmente, a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é uma das formas de PAC com etiologia bem definida, onde sabemos que o uso de corticosteróides diminui a mortalidade, de maneira significativa.¹⁴ En-

tretanto, estudos têm falhado em demonstrar, de maneira inequívoca, o benefício dos corticosteróides na PAC grave.⁶ Uma explicação para tal fato é o pequeno tamanho amostral dos estudos e a heterogeneidade deste grupo de pacientes.¹³

É imprescindível destacar que, uma vez que se opte pela terapia com corticosteróides, algumas medidas importantes devem ser implementadas, tais como: avaliação e controle glicêmico, abstenção de sedação excessiva/uso de bloqueadores neuromusculares e medidas de prevenção de infecções nosocomiais.¹¹ Com isto, poderíamos equilibrar os potenciais benefícios dos corticosteróides com a limitação de seus efeitos adversos graves.¹² Em relação à avaliação da função adrenal, através dos estudos citados acima, pode-se concluir que a dosagem do cortisol total e o teste da cortrosina são ferramentas dispensáveis para o diagnóstico de CIRCI, e, portanto, não devem ser utilizadas de rotina para estratificar qual paciente será beneficiado da corticoterapia.¹³ Consideramos que maiores estudos prospectivos randomizados são necessários, para determinar claramente as vantagens e desvantagens do uso de corticosteróides na PAC grave, e identificar com maior precisão o subgrupo de pacientes que se beneficia do uso de corticosteróides sistêmicos. Contudo, o uso de corticosteróides, em doses moderadas, está recomendado na maioria dos casos de PAC grave, apresentando choque séptico refratário a reposição de fluidos. Insuficiência respiratória grave ou progressão de disfunção orgânica, à despeito da administração adequada de antibióticos, são propostas como indicações, entretanto a força da evidência por trás desta recomendação ainda é insuficiente para torná-la uma terapia adjuvante padrão.

REFERÊNCIAS

- Gorman SK, Slavik RS, Marin J. *Ann Pharmacoth* 2007;41(7):1233-7.
- Salluh JI, Verdeal JC, Mello GW, et al. Cortisol levels in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2006;32(4):595-8.
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-93.
- Annane D, Meduri GU. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: time to act! *Crit Care* 2008;12(4):166.
- Salluh JF, Bozza FA, Soares M, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia. Impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134:947-54.
- Salluh JF, Póvoa P, Soares M, et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care* 2008;12:R76.
- Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007;185:249-55.
- Christ-Crain M, Jtla S, Wildmer I, et al. Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1729-35.
- Christ-Crain M, Stolz D, Jtla S, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):913-20.
- Meduri GU, Golden E, Freire AX. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- Marik PE, Pastores SM, Annane D. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36(6):1937-49.
- Salluh J, Póvoa P, Bozza F, et al. Current perspectives for the use of corticosteroids in sepsis: patient selection is the key. *Therapy* 2008;5(6):797-800.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD006150.
- Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000;284(3):308-9.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372):1881-93.
- McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1034-46.
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):242-8.
- 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.
- Marik P, Kraus P, Sribante J, et al. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389-92.

Artigo original

Pneumonia associada à ventilação mecânica.

Ventilator-associated pneumonia.

Deborah Motta de Carvalho Haringer¹.**RESUMO**

A pneumonia associada à ventilação mecânica é uma síndrome infecciosa freqüente, de grave evolução, com prognóstico reservado nas unidades de pacientes críticos. O objetivo é determinar a incidência, os patógenos e os fatores de risco associadas à pneumonia e enfatizar a antibioticoterapia precoce em doses adequadas e as estratégias de prevenção no manejo dos pacientes.

Descritores: pneumonia associada à ventilação mecânica, patógenos multirresistentes.

ABSTRACT

The ventilator-associated pneumonia is the most frequent infectious syndrome with the worst prognosis in critical units. The aim was to determine the incidence, the pathogens and the risk factors associated to pneumonia. The author emphasizes the importance of the use of early antibiotic treatment and the strategies to prevent this disease.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, multidrug-resistant.

INTRODUÇÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) representa, aproximadamente, 60% das infecções hospitalares, sendo considerada um problema de saúde pública, com taxas de morbimortalidade significativas. Na dependência da doença de base e do agente causal, pode atingir 25 à 50% dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica, a despeito dos avanços na terapia antimicrobiana, da melhoria dos cuidados de suporte e das medidas de diagnóstico e de prevenção.^{1,8}

EPIDEMIOLOGIA

A pneumonia nosocomial ou hospitalar, usualmente causada por bactérias, permanece como a segunda causa mais comum de infecção hospitalar, logo após as infecções do trato urinário, nos Estados Unidos. Sabe-se que a presença de pneumonia hospitalar aumenta a permanência dos pacientes no hospital em sete a nove dias. Acomete 250 mil pacientes por ano e representa grande impacto nos custos hospitalares, atingindo 1 bilhão de dólares por ano.^{2,8}

Entre os sobreviventes, a média de duração da ventilação mecânica variou, significativamente, de acordo com o agente etiológico, sendo de 17 dias para infecções causadas por *Staphylococcus* resistente, 11 dias para *P. aeruginosa*, quando comparados com *H. influenza* e *Staphylococcus*, sensíveis a metilina, cuja média de ambos foi de 6 dias.⁵

É difícil definir a exata incidência da PAV, devido à superposição com outras infecções do trato respiratório inferior, como traqueobronquites em pacientes ventilados.^{1,8} A prevalência estimada das pneumonias em unidades intensivas, a maior parte relacionada à ventilação mecânica, ocorre em pacientes submetidos a esta modabilidade terapêutica.

A pneumonia nosocomial contribui com mais que 25% de todas as infecções, e corresponde a mais que 50% das prescrições antibióticas, sendo que as PAV ocorrem em 9-27% de todos os pacientes intubados, e que 90% das pneumonias ocorrem durante a ventilação mecânica.^{1,2,6,8}

A necessidade de ventilação mecânica (VM) aumenta o risco de pneumonia em três a dez vezes. Esse

1. Médica Pneumologista. Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Chefe do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Lourenço Jorge. Médica do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital dos Servidores do Estado.

Endereço para correspondência: Deborah Motta de Carvalho Haringer. Avenida das Américas, 4200, bloco B, sala 129, Edifício Paris, Centro Empresarial, Barrashopping, Barra da Tijuca, CEP 22.241-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

risco está também relacionado à duração da VM, aumentando em 3% por dia, durante os cinco primeiros dias, em 2%, entre cinco e dez dias, e em 1%, após o décimo dia, sendo que mais de sete dias de VM é considerado um dos fatores de risco mais usuais. Nos pacientes abordados com a modalidade não invasiva, a pneumonia é menos freqüente.^{1,2}

Na análise de estudos norte-americanos, incluindo mais de 9 mil pacientes em VM por mais de 24 horas (intervalo de tempo entre a intubação e o diagnóstico de 3,3 dias), os pacientes neurológicos demonstraram incidência de 21% de pneumonias hospitalares.¹

Existem poucos estudos acerca da epidemiologia das PAV no Brasil. Em estudos conduzidos em 99 hospitais do Brasil, as pneumonias foram responsáveis por 28,9% de todas as infecções nosocomias e, destas, 50% estavam relacionadas à ventilação mecânica.¹

DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES

A pneumonia hospitalar é aquela que ocorre 48 horas ou mais a partir da admissão hospitalar, em pacientes geralmente internados nas unidades de internação (enfermaria ou quarto), ainda não intubados. Quando o paciente evolui desfavoravelmente e é encaminhado para internação na unidade intensiva, com a indicação de intubação orotraqueal e instituição da ventilação invasiva, poderão surgir indícios de infecção 48-72 horas após a intubação e o início da ventilação mecânica, sendo conceituada como pneumonia relacionada à ventilação mecânica. Nesta definição não se incluem os pacientes que necessitaram da intubação após desenvolverem pneumonia hospitalar grave, cujo manejo será similar aos pacientes com PAV.¹

De acordo com o tempo de internação, as pneumonias poderão ser classificadas em precoces (até o quarto dia de internação ou intubação e ventilação mecânica) ou tardia (iniciada após o quinto dia de hospitalização ou intubação e ventilação mecânica), sendo este fato de importância para se presumir o diagnóstico etiológico e iniciar a antibioticoterapia adequada. As de início tardio são ocasionadas por patógenos multirresistentes, o que aumenta a mortalidade e a morbidade. Pacientes que tem um início precoce de pneumonia, porém receberam previamente antibióticos ou já foram hospitalizados dentro dos últimos noventa dias, tem um alto risco de colonização e infecção com patógenos multirresistentes, e devem ser abordados de forma similar aos pacientes de início tardio.²

As bactérias causadoras de pneumonia nosocomial podem originar-se da própria flora endógena do paciente (um delicado balanço entre defesa e propensão à colonização e à invasão, a favor da habilidade do patógeno em persistir e invadir o trato respiratório inferior), ou serem oriundas de outros pacientes, de transferência do

staff aos pacientes, de aparelhos hospitalares, da água, de equipamentos ou de fatores ambientais, pelo ar.^{1,2}

A aspiração de comensais da orofaringe (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulase-negativa*) é uma das rotas principais para entrada de bactérias no trato respiratório inferior, sendo espécimes de difícil interpretação, mas que podem produzir infecção em hospedeiros imunocomprometidos e em alguns imunocompetentes. As partículas presentes no ar são a principal forma de transmissão para vírus, *M. tuberculosis* e *Aspergillus sp.*^{2,6}

A validade destas classificações é considerada em muitas instituições e unidades intensivas, devido à ocorrência de pneumonia hospitalar secundárias a germens resistentes, comumente associados a início tardio, e em paciente com pneumonia hospitalar de início precoce. Este dado reforça a necessidade do conhecimento da microbiota hospitalar, e do respectivo perfil de sensibilidade, com a adoção de protocolos institucionais adaptáveis à realidade de cada unidade, com uso racional de recursos diagnósticos e terapêuticos efetivos. O quadro 1 traz a classificação das pneumonias, conforme o período de ocorrência e os principais microorganismos causadores, demonstrando um espectro polimicrobiano, e sendo raramente devido a fungos e vírus em hospedeiros imunocompetentes.⁶

Quadro 1 - Classificação e microorganismos causadores das pneumonias hospitalares.

Denominação	Período de aparecimento	Principais microorganismos causadores
Pneumonias precoces	Primeiros quatro dias de internação.	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumococos • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>H. influenza</i> • <i>S. Aureus</i>
Pneumonias tardias	Após o quarto dia de internação.	<ul style="list-style-type: none"> • Bacilos gram-negativos (<i>P. aeruginosa</i>, <i>A. balmannii</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterobacter sp.</i>, <i>Serratia sp.</i>) • <i>S.aureus</i>

Adaptado do PROAMI.⁶

FATORES DE RISCO

Há inúmeros fatores de risco nas pneumonias nosocomiais e na pneumonia associada à ventilação.¹

Os pacientes idosos representam uma frequente população de pacientes com pneumonia, particularmente relacionada à assistência à saúde. Estes pacientes são geralmente oriundos de casas de saúde de apoio, onde são freqüentes os patógenos de pneumonia hospitalar ou PAV, semelhantes às infecções de início tardio. Em um estudo com 104 pacientes, com idade de 75 anos ou mais e com grave infecção pulmonar, 29% foram causadas por *S. aureus*, 15% por Gram-negativos entéricos, 9% por *Streptococcus pneumoniae*, 4% por *Pseudomonas* e 30% rela-

cionadas aos cuidados de enfermagem. Em um outro estudo, com 52 pacientes na idade de 70 anos ou mais, que falharam na resposta à terapia antibiótica após 72 horas, as pneumonias foram devidas a MRSA (33%), Gram-negativos entéricos (24%) e *Pseudomonas* (14%), sendo que estes patógenos foram isolados por diagnóstico invasivo (broncoscopia). Neste estudo, 72% dos pacientes tinham, pelo menos, duas co-morbidades e 235, três ou mais co-morbidades. Os fatores de risco para aquisição de infecções a patógenos resistentes incluem: 1) terapia antimicrobiana nos últimos 90 dias; 2) tempo de hospitalização de 5 dias ou mais; 3) frequência aumentada de resistência antibiótica na comunidade ou na unidade hospitalar específica; 4) presença dos seguintes fatores de risco para pneumonia: hospitalização de 2 ou mais dias e relato de internação nos últimos 90 dias, cuidados de casa de saúde de apoio, incluindo uso de infusões (antibióticos, diálise crônica, tratamento domiciliar de escaras durante os últimos trinta dias, membro da família colonizado); 5) terapia ou doença imunossupressiva.^{1,2}

Medidas de controle de infecção hospitalar incluem: educação dos profissionais, lavagem adequada das mãos (desinfecção das mãos com álcool é medida incorporada como guia de conduta), prevenção de úlceras de estresse, descontaminação orofaríngea com clorexidina oral, equipe com quantitativo adequado, suspensão precoce dos dispositivos invasivos, isolamento para redução da infecção cruzada e alteração das práticas de prescrição de antibióticos.^{1,2,6}

FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS

Fatores de risco para desenvolver pneumonia são diferenciados como condições modificáveis e não modificáveis. Os riscos podem estar relacionados ao paciente (sexo, doença pulmonar preexistente, falência múltipla de órgãos) ou a fatores relacionados ao tratamento (intubação, nutrição enteral).¹

A intubação e a ventilação aumentam o risco de infecções, devendo ser evitadas quando possível. A alternativa seria a ventilação não invasiva pelo uso de máscaras na abordagem, por exemplo, do paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica ou falência respiratória aguda, ou em alguns pacientes imunossuprimidos com infiltrados pulmonares. Evitar, por outro lado, a ventilação não invasiva naqueles pacientes que falharam na primeira tentativa de extubação.^{1,2}

Estratégias específicas têm recomendado que se reduza a duração da ventilação mecânica, desenvolvendo métodos de suspensão diária da sonda e usando protocolos que facilitem e acelerem a retirada da ventilação mecânica. A reintubação deverá ser evitada, se possível, pelo risco aumentado de PAV.^{1,2}

Atenção deverá ser dada à manutenção do tubo endotraqueal. O sítio de inserção deverá ser avaliado,

devendo-se evitar o uso de tubos nasotraqueais, pelo risco de sinusite. Esforços devem ser feitos para evitar a aspiração de bactérias da orofaringe ao redor do *cuff* do tubo e do trato respiratório inferior, limitando o uso de sedativos e agentes paralisantes, que possam deprimir a tosse e outros mecanismos de proteção, e mantendo a pressão do *cuff* em 20 cm de água. Em situações definidas, com probabilidade de permanência por mais de duas semanas sob ventilação mecânica, deve-se considerar a indicação de traqueostomia precoce, pois isto reduz a mortalidade, a ocorrência de pneumonia, o tempo de permanência e a incidência de germes resistentes. A aspiração contínua de secreção subglótica, com o uso de tubos específicos, pode reduzir significativamente a incidência de PAV de início precoce.^{1,2}

A PAV pode ser também relatada pela colonização no circuito do ventilador. Há vários estudos demonstrando que a troca do circuito não afeta a incidência de PAV, mas o condensado coletado no circuito do ventilador pode tornar-se contaminado pela secreção do paciente. Desta maneira, a vigilância se faz necessária para prevenir o *flushing* do condensado dentro da via aérea inferior do paciente, ou de medicações inalatórias, através da nebulização, quando ocorre a mudança de decúbito. Recomenda-se o uso de cânulas endotraqueais com dispositivo de aspiração contínua da secreção acumulada em região infraglótica.^{1,2}

A posição supina pode também facilitar a aspiração, enquanto esta se reduz com a posição semirecubente (45 graus). Desta maneira, os pacientes intubados deverão ser manejados na posição semirecubente, particularmente durante a infusão da dieta enteral. Recomenda-se que esta medida seja um indicador de qualidade da instituição.¹

A dieta enteral é considerada um fator de risco para aspiração. Já a nutrição parenteral é considerada de alto risco de infecção, pois acarreta perda da arquitetura das vilosidades intestinais, o que facilita a translocação bacteriana. Alguns cuidados devem ser seguidos nos pacientes críticos, como o início da alimentação precoce. Já a localização da sonda pós-pilórica não está associada com a redução significativa de infecção.¹

A colonização da orofaringe, presente na admissão hospitalar e durante a estadia na UTI, é identificada como fator de risco independente para o desenvolvimento da pneumonia causada por germes entéricos Gram-negativos e *P. aeruginosa*. Alguns estudos demonstraram que o uso de clorexidina antisséptica reduz as taxas de infecção nosocomial nos pacientes, após cirurgia de bypass coronariano. A modulação da colonização da orofaringe com antibióticos orais, com ou sem terapia sistêmica, ou pela descolonização do tubo digestivo, também é efetiva para reduzir a frequência das pneumonias, mas não é recomenda-

da rotineiramente, especialmente nos pacientes colonizados por patógenos resistentes.²

Os efeitos preventivos da descontaminação digestiva devem ser considerados, nas unidades em que há níveis endêmicos de resistência antibiótica. Por outro lado, deverá ser desencorajado o uso de antibióticos profiláticos. Estudos demonstram, entretanto, os efeitos satisfatórios do uso de antibióticos intravenosos 24 horas após a intubação oro-traqueal, com redução da incidência de infecção precoce, sobretudo nos pacientes com traumatismo craneoencefálico.

Sumarizando, a prévia administração de antibióticos, por curtos períodos, pode beneficiar determinados grupos, mas, quando administrados por tempo prolongado, poderá levar à infecção por microorganismos resistentes.²

O uso de antagonista para receptores de histamina e antiácidos é identificado como fator de risco independente para aquisição da pneumonia. O sucralfato é utilizado para profilaxia da hemorragia digestiva. Ele não reduz a acidez gástrica e nem aumenta o volume gástrico, diminuindo a taxa de pneumonia de início tardio. Num estudo multicêntrico de PAV, em pacientes com síndrome de desconforto respiratório, o sucralfato e a duração do seu uso estavam associados ao menor risco de PAV. Outros demonstram, ainda, que o risco de sangramentos foi maior (4%) com o uso do sucralfato. É recomendado critério na profilaxia de ulcera de estresse, avaliando-se os riscos e benefícios, não havendo uso preferencial para o uso de antagonistas dos receptores para histamina, como sucralfato.^{1,2,6}

A transfusão de sangue em pacientes que não exibem sangramento ativo, ou sem doença cardíaca preexistente, com hemoglobina de 7,0 g/dL à 9,0 g/dL, e ainda em pacientes com APACHE II baixo, e com doença pouco grave, deverá restringir a transfusão, pois múltiplos estudos têm identificado que a exposição aos produtos alogênicos do sangue são de riscos para infecções pós-operatórias, especialmente pneumonias.²

A hiperglicemia pode, direta ou indiretamente, aumentar o risco de complicações e piora da evolução em pacientes críticos. Van den Berghe e colaboradores randomizaram pacientes cirúrgicos, recebendo o tratamento convencional e a terapia intensiva com insulina para manter os níveis de glicose entre 89 e 110 mg/dL. Este grupo reduziu a mortalidade em 4,6% versus 8%, e, com menor tempo de internação, a incidência de infecções, de insuficiência renal e de diálise em 41%, diminuindo o tempo de dias de tratamento e de ventilação mecânica.⁷

Os maiores fatores responsáveis pela lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica são a hiperdistensão das vias aéreas, promovida pela ventilação com pressão positiva, o recrutamento

a volume (*tidal recruitment*), a lesão induzida pela abertura (inspiração) e pelo fechamento (expiração) e os ciclos das áreas colapsadas do pulmão acometido pela SARA. Esses fenômenos promovem lesão mecânica do parênquima, perpetuando o quadro de SARA. A estratégia de ventilação protetora, dentre outros aspectos, minimizaria o impacto destas lesões. O quadro 2 mostra os fatores de riscos independentes para pneumonia associada à ventilação mecânica.¹

Quadro 2 - Fatores de riscos independentes para pneumonia associada a ventilação mecânica¹

<p>Fatores maiores (OR > 3,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Queimadura • Doença neurológica • Tempo de ventilação mecânica (> 10 dias) • Broncoaspiração presenciada • Colonização do trato respiratório por bacilos Gram-negativos • Ausência de antibioticoterapia • Uso de PEEP (≥ 7,5 cm H₂O) <p>Fatores menores (OR 1,5 a 3,0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença cardiovascular • Doença respiratória • Doença gastrointestinal • Cirurgia torácica ou abdominal • Administração de bloqueadores neuromusculares • Tabagismo (≥ 20 maços-anos) • Hipoalbuminemia na admissão (albumina ≤ 2,2 g/dL) <p>Outros fatores (análise univariada, não confirmados na regressão logística):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade (> 60 anos) • Sexo masculino • Paciente proveniente da emergência • Piora do SOFA • Nutrição nasoenteral • Nutrição enteral por qualquer via • SARA • Insuficiência renal • Bacteremia • Dreno de tórax <p>SOFA- Sequential Organ Failure Assessment- Avaliação de Falência Seqüencial de Orgãos</p>
--

Adaptado do J Bras Pneumol.¹

DIAGNÓSTICO

Deve-se considerar, inicialmente, o diagnóstico clínico, explicado por uma constelação de sinais e sintomas. Os parâmetros clínicos, contudo, não definem o diagnóstico microbiológico da infecção pulmonar; daí o diagnóstico etiológico nem sempre é viável. Considerando que o diagnóstico clínico de pneumonia apresenta baixa sensibilidade, confundindo-se com outras patologias, deve-se verificar se há alternativas para este diagnóstico, como descompensação cardíaca, edema pulmonar, atelectasia, tromboembolismo pulmonar, dano alveolar difuso, toxicidade por fármacos, hemorragia alveolar.^{1,2}

A suspeita clínica de pneumonia relacionada à VM deve ser feita quando há aparecimento de infiltrado novo ou progressivo à radiografia de tórax, associado à presença de sinais e alterações laboratoriais, tais como febre > 38,2°C, leucocitose >10 mil ou leucopenia < 4000, e secreção traqueal purulenta. A validade diagnóstica destes critérios, avaliada em estudos comparativos com autópsia, depende largamente do número de critérios utilizados. Quando se utilizam três critérios associados ao critério radiológico, isto acarreta sensibilidade menor de 50%, enquanto a utilização de apenas um critério leva a uma redução da especificidade para menos que 35%. A combinação de sinais radiológicos leva a 20 a 25 % de resultados falso-positivos e 30 a 35% de falso-negativos, devido a possibilidades de outras patologias, citadas acima.^{1,2}

Estas patologias que incorrem em eventuais diagnósticos falsos positivos, com forte impacto no uso indiscriminado de antibióticos, levam à seleção seletiva e à ocorrência de germes resistentes, além de terapêuticas dispendiosas, com aumento da taxa de mortalidade. Um grupo de autores criou o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS - Escore Clínico de Infecção Pulmonar), em que os achados do Gram e culturas do aspirado traqueal presentes no instante da suspeita diagnóstica são pontuados, gerando escore total de, no máximo, 12 pontos. CPIS maior que 6 está associado à alta probabilidade de pneumonia relacionada à ventilação, com sensibilidade de 93% e especificidade de 100%. Em outros estudos, o CPIS obteve sensibilidade de 72-77% e especificidade de 42-85%, comparativamente a outros métodos, obtendo acurácia comparativa ao uso dos três critérios clínicos. O CPIS modificado (retirada do critério microbiológico) foi proposto, tornando-o prático como teste de triagem para definir quanto ao início e reavaliação da terapêutica, que geralmente se dá por volta do terceiro dia. Os pacientes respondedores apresentarão sinais correspondentes de melhora. Esta estratégia poderá permitir a interrupção precoce do tratamento, naqueles pacientes com diagnóstico improvável. Desta forma, nos pacientes com baixa probabilidade clínica de pneumonia associada à ventilação e com CPIS menor que 6, no terceiro dia de tratamento empírico, a antibioticoterapia poderia ser suspensa, sem que isso acarretasse aumento da taxa de mortalidade. A verificação da utilização prospectiva e seriada da versão simplificada do CPIS, em pacientes em ventilação mecânica, identificou precocemente o desenvolvimento de síndrome infecciosa. Nestes estudos, os pacientes tratados precocemente, dentro de 24 horas da suspeita pelo CPIS, e de forma adequada mostraram menor taxa de mortalidade, estratégia que ainda encontra-se em validação, para que se avalie o tempo ideal para o início da antibioticoterapia precoce, desencorajando o seu uso nos casos de simples colonização.^{1,2} (Quadro 3)

Quadro 3 – CPIS: escore clínico de infecção pulmonar.

Temperatura °C
• ≥ 36.5 e ≤ 38.4 = 0 ponto
• ≥ 38.5 e ≤ 38.9 = 1 ponto
• ≥ 39.9 e ≤ 36.0 = 2 pontos
Leucometria sanguínea (por mm³)
• ≥ 4.000 e ≤ 11.000 = 0 ponto
• < 4.000 ou > 11.000 = 1 ponto + bastões ≥ 500 = + 1 ponto
Secreção traqueal (0-4+, cada aspiração, total / dia)
• < 14 + = 0 ponto
• ≥ 14 + = 1 ponto + secreção purulenta = + 1 ponto
Índice de oxigenação: PaO₂ /FiO₂, mmHg
• > 240 ou SARA = 0 ponto
• ≤ 240 e ausência de SARA = 2 pontos
Radiografia do tórax
• Sem infiltrado = 0 ponto
• Infiltrado difuso = 1 ponto
• Infiltrado localizado = 2 pontos
Cultura semiquantitativa do aspirado traqueal (0 – 1 – 2 ou 3 +)
• Cultura de bactéria patogênica ≤ 1+ ou sem crescimento = 0 ponto
• Cultura de bactéria patogênica > 1 += 1 ponto + mesma bactéria identificada ao Gram > 1 += 1 ponto

Adaptado do J Bras Pneumol.¹

Noventa por cento dos casos de pneumonia relacionada à síndrome de desconforto respiratório ocorrem após a primeira semana, contra 60% nos pacientes não acometidos pela enfermidade. Isto se deve à exposição prévia à terapêutica antibiótica, com a prevalência de germes de maior resistência. A síndrome de desconforto respiratório deve ser suspeitada em pacientes que progridem com inexplicável instabilidade hemodinâmica e deterioração dos gases sanguíneos, durante o suporte ventilatório, e apresentam alterações radiológicas que dificultam a distinção do processo infeccioso concomitante, com necessidade de avaliação criteriosa do amplo diagnóstico diferencial, suspeitando-se de infecção concomitante na presença de um único dos três critérios clínicos, e a realização de exames microbiológicos.^{1,2}

Em situações em que o paciente evolui com febre, com leucograma alterado e secreção purulenta, sem novos infiltrados à radiografia, deve-se considerar o diagnóstico de traqueobronquite nosocomial. Esta se associa a longo período de internação e de ventilação mecânica, sem elevação das taxas de mortalidade.¹

O diagnóstico radiológico é de suma importância na suspeição diagnóstica, mas tem baixo valor preditivo positivo, uma vez que as alterações radiológicas não se relacionam bem com os achados histopatológicos e com os agentes etiológicos. Desta maneira, há de se observar o desacordo entre as interpretações dos infiltrados radiológicos entre observadores, além do que os exames realizados à beira do leito podem levar a dificuldades de avaliações, com a utilização de aparelhos portáteis, na projeção anteroposterior. Nesta situação, há perda de sensibilidade da delimitação das opacidades alveolares em segmentos pulmonares basais. Em pacientes extubados, alcança apenas 33% e,

na dependência do modo ventilatório, pode acentuar a magnitude das opacidades como, por exemplo, na ventilação por suporte pressórico.¹

Os achados radiológicos têm sensibilidade de 87% para infiltrados alveolares, 58-83% para diagnósticos de broncogramas aéreos e 50-78% para novos infiltrados ou infiltrados progressivos.¹

Os achados tomográficos podem ser mais fidedignos na individualização das opacidades pulmonares, principalmente na SARA, com melhor caracterização da extensão do processo e detecção de complicações não visualizadas na radiologia convencional, como necrose, barotrauma, além do diagnóstico de sepse de origem não determinada, avaliação de derrame pleural e lesões suspeitas de malignidade. A utilização rotineira da tomografia é dificultada pelos problemas relacionados ao paciente grave, tais como transporte intra-hospitalar e condições respiratórias.¹

A ultra-sonografia de tórax constitui grande auxílio no diagnóstico das alterações pulmonares, sobretudo as consolidações, e na localização de punção de derrames pleurais, sendo portátil e não invasiva. Em um estudo comparativo, com 65 casos de pacientes com consolidações pulmonares confirmadas por TC de tórax, a ultra-sonografia apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 98%.¹

As hemoculturas apresentam baixa positividade (10-20%) nas pneumonias relacionadas à ventilação mecânica. Entretanto, se há bacteremia, a probabilidade do isolamento do mesmo agente etiológico no lavado broncoalveolar é de 26%, com valor preditivo positivo de 73%, enquanto, em outros 27%, pode-se identificar o foco extrapulmonar para bacteremia. As hemoculturas positivas têm valor prognóstico, com maior risco de complicações e má evolução.¹

Os exames de dosagem bioquímica são incluídos como parte da investigação diagnóstica, auxiliando na avaliação da disfunção orgânica. Os níveis séricos da proteína C reativa, sugerindo papel central nas reações imunes, elevam-se nos pacientes portadores de pneumonia associada à ventilação, em comparação aos pacientes sem pneumonia. Níveis elevados até o quarto dia após o início da terapêutica antibiótica apresentam valor preditivo de evolução desfavorável, sendo indicativo de complicações infecciosas bacterianas de grave evolução.¹

Os procedimentos invasivos, como fibrobroncoscopia com a realização de lavado broncoalveolar, lavado broncoalveolar protegido e escovado protegido, apresentam algumas limitações, por vezes não sendo passíveis de realização, seja por contra-indicação devido à gravidade do paciente, seja devido ao procedimento não estar disponível na instituição. O lavado broncoalveolar realizado através do fibrobroncoscópico, quando o líquido será aspirado no segmento ou subsegmento suspeito, demonstrado pela radiografia de tórax, sugere o diagnóstico de

pneumonia relacionada à ventilação pela contagem de microrganismos intracelulares, identificados pelo Gram. Após, este é encaminhado para cultura quantitativa, utilizando, em geral, ponto de corte de 10^4 unidades formadoras de colônias (UFC/mL), o que diferencia colonização de infecção, com sensibilidade de 73% e especificidade de 82%. O escovado protegido é realizado por meio da introdução de uma escova protegida por um cateter plástico, selado na sua extremidade distal, que será liberado até o leito distal de um subsegmento correspondente à anormalidade radiológica. No escovado protegido, utiliza-se, em geral, ponto de corte de 10^3 UFC/mL, diferenciando colonização de infecção e mostrando sensibilidade de 66% e especificidade de 90%. Estes resultados iniciais fornecem fortes indícios para o diagnóstico, apoiando a decisão inicial para a introdução da terapêutica empírica, antes que os resultados das culturas e do antibiograma estejam disponíveis. Alguns estudos mostraram o efeito benéfico quanto ao menor uso de antibióticos, com redução da taxa de mortalidade. Em situações de indisponibilidade do fibrobroncoscópico, ou em que as condições do paciente não permitam, utiliza-se a colheita de secreções das vias aéreas inferiores, inserindo um cateter pela via artificial, sem o auxílio do fibrobroncoscópico, em procedimentos ditos como não invasivos. Estes incluem aspirado endotraqueal, escovado protegido não broncoscópico, lavado brônquico não broncoscópico e mini-LBA.^{1,2}

Estes métodos baseiam-se no fato de que a pneumonia associada à ventilação mecânica, em estudos de autópsia, demonstra-se como sendo multifocal, acometendo sobretudo regiões pendentes dos lobos inferiores. A validação da amostra adequada do aspirado traqueal será caracterizada pela presença de mais que 25 neutrófilos e menos que 10 células epiteliais, por campo de pequeno aumento. Pela avaliação de vários estudos, no diagnóstico de pneumonia encontrado no aspirado traqueal, mostrou-se sensibilidade de 38-100% e especificidade de 14-100% e, para LBA, mini-LBA e escovado protegido, os índices descritos são sensibilidade de 74-97%, 63-100%, 58-85% e especificidade de 74-100%, 66-96% e 71-100%, respectivamente. O ponto de corte recomendado para o aspirado traqueal quantitativo é de 10^5 UFC/mL.¹

Sabe-se que o uso concorrente ou recente (48-72 horas) de antibióticos, à época da colheita de secreções, poderá alterar o rendimento dos resultados, favorecendo o isolamento de germes resistentes. Em um estudo, a *Pseudomonas aeruginosa* representou 40,3%, no grupo exposto ao antibiótico, e 4,9%, no grupo não exposto; daí, estudos sugerem que, para pacientes na vigência de antibióticos, estes pontos de corte deveriam ser reduzidos para 10^2 UFL/mL, para escovado protegido, e 10^3 UFL/mL, para LBA.¹ (Quadro 4)

Quadro 4 - Vantagens e desvantagens dos métodos diagnóstico da pneumonia associada à ventilação pulmonar.

Método diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
Clinico	<ul style="list-style-type: none"> Fácil de realizar 	<ul style="list-style-type: none"> Baixa especificidade Diagnóstico diferencial com atelectasia, edema pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo
Cultura traqueal não quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> Não-invasivo Barato 	<ul style="list-style-type: none"> Pode aumentar utilização desnecessária de antimicrobianos Baixa sensibilidade e baixa especificidade
Aspirado intratraqueal quantitativa	<ul style="list-style-type: none"> Simples e fácil de realizar Menos caro que broncoscopia Bom valor preditivo negativo 	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de processar escarro
Lavado broncoalveolar "às cegas"	<ul style="list-style-type: none"> Simples e menos caro que broncoscopia Correlação com broncoscopia 	<ul style="list-style-type: none"> Custo de cultura quantitativa Materiais específicos necessários Dados limitados para comparação
Lavado broncoalveolar por broncoscopia	<ul style="list-style-type: none"> Pode diminuir uso de antimicrobiano Útil em imunossuprimidos ou pacientes não-responsivos ao tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilização de antimicrobianos prévios pode diminuir a sensibilidade Elevado custo Complicações (alteração de troca gasosa com diminuição de oxigenação e discreto aumento de CO₂).

Adaptado do PROAMI.⁶

TRATAMENTO

O objetivo no manejo da pneumonia é o uso adequado de antibióticos, evitando o uso escalonado, baseado na farmacocinética e farmacodinâmica do agente antimicrobiano,⁵ reconhecendo a variabilidade bacteriológica, adaptado a cada instituição e levando em conta a resposta clínica do paciente e a duração do tratamento por um tempo mínimo efetivo. Ou seja, redução dos tradicionais 14 a 21 dias para 7 dias, desde que não haja indícios de infecção por *P. aeruginosa*.²

Inicialmente, o tratamento empírico inicial se baseia em dois tipos de pacientes: o primeiro, que não necessita da terapia de amplo espectro, por ter início

precoce do quadro clínico e não ter risco para o desenvolvimento de patógenos multirresistentes, e o segundo grupo, de período tardio de início da pneumonia, ou seja, após os quatro primeiros dias de internação, ou mais, ou pacientes que são readmitidos após recente hospitalização, ou que receberam terapia dialítica ou em *home-care*, ou outros fatores de risco para infecção por patógenos multirresistentes.^{2,6} A monoterapia deverá ser utilizada em casos selecionados, uma vez que a terapia combinada é dispendiosa e expõe o paciente ao aumento de patógenos multirresistentes e a efeitos adversos.²

O uso adequado do antibiótico para o tratamento do choque séptico, já nas primeiras horas, está associado com uma redução na mortalidade. O uso adequado de antibióticos, quando administrados nas primeiras três horas do início do choque séptico, aumenta as chances de sobrevivência do paciente no primeiro ano, ou seja, na sepse o tempo é vida. Baseado no exposto, o doente séptico, além da antibioticoterapia, também necessita, sobretudo nas primeiras seis horas, de estabilização hemodinâmica com reposição apropriada de fluidos. Isto constitui o "pacote" de intervenções de ressuscitação do paciente séptico, com influência prognóstica.⁴

O tratamento empírico de pacientes com pneumonia associadas à ventilação mecânica é, por vezes, não aplicável à realidade de algumas instituições. A terapia empírica inapropriada tem grande impacto na resolução clínica do paciente com PAV, com persistência da hipoxemia e dos infiltrados pulmonares, secreção purulenta, leucocitose alterada e febre elevada mantida.^{2,5}

Para germes entéricos, bactérias Gram-negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Proteus sp* e *Serratia marcescens*), a recomendação seria o uso de levofloxacina, moxifloxacina ou ciprofloxacina ou ampicilina/sulbactam ou ertapenem. Nas pneumonias de início tardio e por patógenos multidroga-resistentes (como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter*) ou MRSA, recomenda-se o tratamento empírico com cefalosporina

com atividade antipseudomonas, ou carbapenêmicos antipseudomonas, ou um betalactâmico/inibidor de betalactamase - piperacilina-tazobactam com a adição de uma fluoroquinolona com atividade antipseudomonas ou, ainda, um aminoglicosídeo. No caso de suspeita ou probabilidade de MRSA, associar linezolida ou vancomicina ao tratamento.²

O tratamento da infecção grave realiza a maior cobertura possível, ou seja, de maior espectro antibiótico, sem retardo no início da administração e descalonamento em 48 a 72 horas, de acordo com os resultados de culturas, reavaliando, caso a cultura seja negativa. Deve-se fazer antibioticoterapia, num curto espaço de

tempo e descalonada.² Outra abordagem que otimiza a evolução do paciente, além do uso correto dos antibióticos, seria a dose e as vias corretas de administração - oral, intravenosa, ou aerosol - para penetração correta no sítio de infecção e o uso combinado de terapia, se necessário. Antibióticos via aerosol necessitarão de melhores investigações. Sabe-se dos melhores resultados quando utilizados como profiláticos, não como terapia, além dos efeitos colaterais que induzem ao broncoespasmo associado à substância antibiótica ou aos diluentes presentes. Interessante seria o fato de pacientes com infecção com *P. aeruginosa* não responsiva a terapia sistêmica e que manifesta melhora com uso de polimixima B ou aminoglicosídeo em aerosol.² (Quadros 5 e 6)

Quadro 5 – Terapia empírica dos pacientes com PAV².

Patogenos multiterresistentes	Terapia antibiótica combinada
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporinas antipseudomonas
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(cefepime, ceftazidime)
<i>Acinetobacter sp</i>	ou
	Carbapenemicos antipseudomonas
	(imipenem ou meropenem)
	Beta-lactâmico
	ou
	inibidor de betalactamase
	(piperacilina-tazobactam)
	associado
	Fluroquinolona antipseudomonas
	(ciprofloxacina ou levofloxacina)
	ou
	amincoglicosídeo
	(amicacina, gentamicina ou tobramicina)
<i>Staphylococcus aureus</i> metilinasase-resistente (MRSA)	Linezolida ou vancomicina

Adaptado de ATS²

Quadro 6 - Doses intravenosas dos antibióticos considerando função renal normal.

Cefalosporina antipseudomonas	
Cefepime	1-2g de 8/8-12/12 horas
Ceftazidime	2g de 8/8 horas
Carbapenemicos	
Imipenem	500 mg 6/6 horas ou 1 gr 8/8 horas
Meropenem	1g 8/8 horas
Inibidor de Betalactamase	
Piperacilina-tazobactam	4,5g 6/6 horas
Aminoglicosídeo	
Amicacina	20 mg/kg/ dia
Gentamicina	7 mg/kg/dia
Tobramicina	7 mg/kg/dia
Quinolonas antipseudomonas	
Levofloxacina	750 mg/dia
Ciprofloxacina	400 mg 12/12 hr
Vancomicina	15 mg/kg 12/12 horas
Linezolida	600 mg 12/12 horas

Adaptado de ATS.²

RAZÕES PARA DETERIORAÇÃO OU NÃO RESOLUÇÃO

Existem várias causas possíveis de rápida deterioração ou falência de resposta. Estas incluem o fato

da doença tratada não ser a origem da infecção, como processos que podem mascarar (atelectasias, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar com infarto, contusão pulmonar e pneumonites por aspiração), pacientes com SARA na fase fibroproliferativa, com dano alveolar difuso em ventilação mecânica, que progridem com hemorragia alveolar e que podem estar associados à pneumonia. As condições relacionadas ao hospedeiro e à falência da terapia são ventilação mecânica prolongada, infiltrados radiológicos bilaterais, antibioticoterapia sem critério de indicação, pneumonias prévias que representam superinfecções e doenças pulmonares crônicas. As várias bactérias podem estar associadas com evolução adversa, como, por exemplo, *P. aeruginosa* resistente tratada com monoterapia. Em um estudo em UTI, 20 de 34 pacientes que sobreviveram ao episódio inicial, alguns evoluíram com infecção recorrente, definida por critérios clínicos, radiológicos e bacteriológicos associados a evolução desfavorável, especialmente por germes Gram-negativos, flora polimicrobiana ou bactérias que levam a resistência antibiótica. Em pacientes em ventilação mecânica, superinfecções com *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter* estão relacionadas à alta mortalidade de, aproximadamente, 90%, em alguns casos. Finalmente, pneumonia devido a patógenos como *Mycobacterium tuberculosis*, fungos ou vírus respiratórios, ou outros patógenos que não se incluem no regime empírico inicial como, por exemplo, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida com *Pneumocystis carinii*, com pneumonia não responsiva à terapia.²

Algumas complicações durante a terapia levam à falência na resposta; incluindo abscesso pulmonar ou empiema, sinusopatias, infecções relacionadas ao cateter, enterocolites pseudomembranosas, ou infecção urinária, ou outras condições de febre persistente, como infiltrados relacionados ao uso de medicamentos, sepse com falência orgânica múltipla ou embolia pulmonar. Nos casos dos pacientes permanecerem instáveis do ponto de vista hemodinâmico, sem evidências de melhora clínica, e os métodos diagnósticos não serem elucidativos, a alteração do esquema antibiótico e o início da terapêutica antiinflamatória com corticosteróides podem ser apropriados antes de proceder à biópsia a céu aberto, considerada segura, com alta positividade no diagnóstico de comprometimento pulmonar nos pacientes sob ventilação mecânica.¹

RECOMENDAÇÕES PROFILÁTICAS PARA PREVENÇÃO DAS PNEUMONIAS CONFORME DIRETRIZES DOS CENTERS FOR DISEASE CONTROL E PREVENTION^{3,6}

Forte recomendação sustentada por estudos clínicos e/ou experimentais - categoria IA

- Promover a educação de profissionais e o envolvimento multidisciplinar no controle das infecções.
- Estimular a antisepsia das mãos e precauções.
- Não utilizar antibióticos preventivos.

- Usar fluido estéril para nebulizadores.
- Submeter equipamentos semicríticos, que entram em contato com a pele não íntegra ou a mucosa íntegra, à esterilização ou a desinfecção, de acordo com as características do material.
- Aplicar vacinação 23-valente, para prevenir pneumonias em grupos de risco.
- Trocar circuitos, quando ocorrer mau funcionamento ou estiverem visivelmente sujos.

Forte recomendação baseada em alguns estudos epidemiológicos ou clínicos e em fortes teorias - categoria IB

- Preferir a via orotraqueal à nasotraqueal.
- Verificar regularmente as sondas enterais.
- No pós-operatório, estimular a deambulação precoce e utilizar espirômetros em pacientes de alto risco.
- Descartar condensados do circuito, para não refluir para o paciente com a utilização de luvas.
- Trocar cânulas de traqueostomia com técnica asséptica.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para o tratamento da pneumonias adquiridas no hospital e das pneumonias associadas à ventilação mecânica. J Brasil Pneumol 2007. p.1-30.
2. American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
3. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals Infect Control Hosp Epidemiol 2008;4:29-40.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in United States from 1979. N Engl J Med 2003;348(16):1546-54.
5. Ventilator-Associated Pneumonia. Chest 2008;133(3):625-32.
6. PROAMI – Programa de Atualização em Medicina Intensiva – Ciclo 5, Módulo 1. p.43-58.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units versus harm. Diabetes 2006;55(11):3151-9.
8. Prode S.S, Oliveira ST, Rodrigues R. Nunes FA, Neto EM Felix J.Q, et al. Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares em Hospitais Terciários. Rev Contr Infec Hosp 1995;22(2):11-24.

- Não esterilizar ou desinfetar o maquinário de equipamentos de anestesia.
- Usar água estéril para limpeza de artigos semicríticos após esterilização.
- Utilizar água filtrada ou de torneira para enxaguar e fazer um rinse com álcool a 70%, com secagem posterior.
- Quando utilizar nebulizadores de pequeno volume no mesmo paciente, proceder a limpeza com água estéril, desinfecção e secagem.

CONCLUSÃO

A alta incidência de fatores de risco está fortemente associada ao desenvolvimento das PAV. A longevidade da população constitui-se em um complicador nas infecções respiratórias, com aumento da taxa de permanência e letalidade hospitalar. Estudos específicos e programas de controle de infecção hospitalar devem ser constantemente realizados, com o objetivo de melhorar a qualidade de assistência à população.

Artigo original

Pneumonias no imunodeprimido.

Pneumonia in the immunocompromised host.

José Manoel Jansen¹, Agnaldo José Lopes², Ursula Jansen³.

RESUMO

Apesar dos avanços na terapia antimicrobiana, as infecções nos pacientes imunodeprimidos continuam a ser um dos maiores desafios na prática clínica. As pneumonias são uma causa comum de morbidade e mortalidade nesses pacientes. A etiologia, a fisiopatologia e as manifestações clínicas dependem do tipo e grau de dano nas defesas orgânicas. Em adição aos patógenos comuns, que podem ser adquiridos no ambiente hospitalar ou na comunidade, uma grande variedade de agentes oportunistas pode ser encontrada nesta população de pacientes.

Descritores: pneumonia, imunocomprometido, síndrome da imunodeficiência adquirida.

ABSTRACT

Despite advances in antimicrobial therapy, infection in the immunocompromised host continues to present a major challenge in clinical practice. Pneumonias are a common cause of morbidity and mortality in immunocompromised hosts. Etiology, pathophysiology, and clinical manifestations are dependent on the type and degree of impairment in the host defenses. In addition to conventional pathogens that may be acquired nosocomially or in non-hospital environment, a wide array of opportunistic pathogens may be encountered in this patient population.

Keywords: pneumonia, immunocompromised host, acquired immunodeficiency syndrome.

NOTA PRÉVIA – PNEUMONIA OU INFECÇÃO PULMONAR?

No contexto deste artigo, deve-se, inicialmente, traçar breve discussão sobre o título adotado.

O grande liame dos artigos deste volume é a denominação 'Pneumonias'. No entanto, a essência do que temos de abordar é a ocorrência de 'Infecções Respiratórias' (um termo, no terreno das imunodepressões, bem mais genérico que 'Pneumonias').

Na prática médica, em geral, separam-se pneumonias de tuberculose, micoses, abscessos, etc.

Deve-se também considerar que pneumonia pode ser definida, amplamente, como infecção do pulmão.

Diante desse dilema, temos de optar por uma das duas nomenclaturas. Decidimos pelo título de 'Pneumonias' pelas seguintes razões finais:

- A apresentação clínica será, sempre, a de doença infecciosa bronco-pulmonar, no cenário de uma depressão importante das defesas imunitárias.
- O mecanismo subjacente observado será, sempre, o aparecimento de um processo infeccioso, como 'vitória' no embate da agressão microbiana contra as defesas orgânicas, e se manifestando no território pulmonar.
- No momento inicial, o quadro é genérico. O diagnóstico diferencial para precisar a situação clínica é sempre feito *a posteriori*. Muitas vezes, um esclarecimento demanda muitos dias para se revelar. Frequentemente, muitos exames se fazem necessários. Como nem sempre é possível definir qual o tipo de infecção *ab initio*, é preferível uma denominação genérica para, após, focar o diagnóstico, se isto for um procedimento alcançável. A posição é aproximadamente a de que, no início, 'tudo

1. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Membro titular da Academia Nacional de Medicina.

2. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, Bloco 1, Apto. 405, Freguesia/Jacarepaguá, CEP 22745-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (+5521)2576-2030. E-mail: phel.lop@uol.com.br.

é possível! É claro que a precisão detalhada da situação é sempre útil, mas, nos primeiros momentos (às vezes dias), a indefinição está quase sempre presente.

Finalmente, é preciso reconhecer que esta escolha não pode ser absoluta e pode não resolver todas as situações, além de ter alto grau opinativo. Mas apresenta potencial agregativo acentuado de muitas situações clínicas. Primeiro, juntamos tudo sob uma mesma denominação e, *motu continuo*, passamos a exercitar o diagnóstico diferencial. Há casos em que se pode falar, desde o começo, em abscesso ou em tuberculose, por exemplo.

PANORAMA DAS IMUNODEPRESSÕES NO INÍCIO DO SÉCULO XXI

A ocorrência de imunodepressões variadas é um problema praticamente do dia-a-dia, para os médicos de hoje. Múltiplos fatores concorrem para esta situação.¹⁻³ A Tabela 1, pela sua extensão, transmite bem a grandeza do problema. Estão incluídos nessa relação, desde problemas muito acentuados e valorizados, como infecção por HIV/AIDS, linfomas, transplantes e drogas, até fatos pouco considerados, como envelhecimento, dieta para emagrecer e exercícios físicos extenuantes. É, pois, grande a população exposta ao tipo de infecção que estudamos. Além disso, os pulmões são alvo, poderíamos dizer até preferenciais, de microrganismos que preponderam na situação de diminuição ou defeito das defesas imunológicas. Isso porque a finalidade das trocas gasosas, com a movimentação contínua de ar no interior da árvore brônquica até os alvéolos, torna pulmões e brônquios nosso maior contato com o meio externo. São 70-100m² de superfície alveolar e cerca de 500m² de superfície brônquica. Por isso mesmo, as defesas bronco-alveolares são tão potentes e, também, a quebra dessas defesas facilita tantas infecções respiratórias. Além do mais, lembremos, a rede capilar pulmonar filtra todo o volume sanguíneo, colocando o seu leito como repositório de microrganismos originários de outros órgãos.⁴

Por definição, os imunodeprimidos são suscetíveis a infecções habituais e oportunistas. Estas últimas são consideradas as provocadas por germes com pouca virulência nativa para hospedeiros normais, e só se desenvolvem, muitas vezes de forma agressiva, na presença de imunodepressão; são exemplos *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) e citomegalovírus.⁵

Nos valem, aqui, da fórmula de Rich (Figura 1), lançada por esse autor para representar os diversos fatores envolvidos na gênese da tuberculose. Serve ela, além disso, para explicar as infecções em geral. No tocante aos germes oportunistas, lembramos que o denominador refere-se à resistência do hospedeiro. Ora, 'resistência' diz respeito primariamente à imunidade e Rich já a separava em dois componentes: natural (que se refere à imunidade inata) e adquirida (relacionada aos linfócitos T e B, aos anticorpos e aos plasmócitos).

De acordo com a Tabela 1, são múltiplos os fatores que estão possivelmente envolvidos e, muitas vezes, dois ou mais deles estão associados. O grande exemplo aqui é a fase de acompanhamento de pós-transplantados e os pacientes idosos, que podem acumular múltiplas doenças e situações. Em decorrência dessa frequente associação de fatores de imunodepressão, surgiu a denominação de 'estado geral de imunodepressão' como uma avaliação global e somatória desses fatores; mas, tudo isso, sem perder de vista a necessidade, quase sempre alcançada, de identificar a causa básica de baixa das defesas imunológicas; esta última será, conforme discutiremos em linhas seguintes, o indicador primário das possibilidades etiológicas das pneumonias no imunodeprimido.

Tabela 1 – Fatores de imunodepressão.

1. HIV/AIDS

2. Doenças que alteram a imunidade diretamente

- Doenças congênitas de componentes e mecanismos da imunidade.
- Neoplasias atingindo células da imunidade (linfomas, leucemias, mieloma múltiplo).
- Linfopenia e neutropenia, em geral.

3. Doenças com defeito imune subjacente

- Doenças auto-imunes.
- Desnutrição.
- Doenças do metabolismo (diabetes mellitus, uremia, alcoolismo).
- Neoplasias, em geral.

4. Terapêutica imunodepressiva (depende de dose, duração, combinação com outros medicamentos)

- Corticosteróides.
- Drogas anti-neoplásicas (quimioterapia).

5. Infecções virais além do HIV

- Citomegalovírus.
- Vírus Epstein-Barr.
- Hepatites B e C.

6. Transplantes (de medula óssea e de órgãos sólidos, em geral).

7. Grandes injúrias (traumatismos, cirurgias de grande porte, queimaduras, acidente vascular cerebral).

8. Quebra da integridade de barreiras anatômicas (cateteres, mucosites, queimaduras, lesões cutâneas, grandes edemas, hematoma, desidratação, anastomoses, incisões cirúrgicas, traumatismos por aspiração broncopulmonar, infecções virais das mucosas facilitando a ocorrência de agressões bacterianas).

9. Envelhecimento.

10. Esforços físicos intensos.

Figura 1 – Fórmula de Rich, primeiramente apresentada para explicar a patogênese da tuberculose (Serve para entender os mecanismos de todas as infecções).

$$L = \frac{N \times V \times H}{R_n + R_a}$$

L = lesão ou doença; N = inóculo, carga infectante; V = virulência do agressor; H = hipersensibilidade; R_n = resistência natural; R_a = resistência adquirida.

No numerador da fórmula de Rich, são destacados o inóculo, que dependerá da disponibilidade de germes agressores, de sua virulência, fator ainda difícil de precisar, e da resposta exagerada do hospedeiro (hipersensibilidade).

De qualquer maneira, a fórmula de Rich não é uma expressão matemática, no sentido de que se pode 'fazer contas' entre os termos apresentados. Os seus componentes estão reunidos de forma conceitual, para explicar os mecanismos patogênicos. Não seria possível, e nem é esta a intenção, atribuir valores numéricos aos diversos fatores apresentados. É o conceito que importa. E este conduz bem o pensamento do médico na apreciação da fisiopatologia da infecção.

No início do século XXI, o arsenal médico para diagnóstico e tratamento das imunodepressões está agigantado. Assim, poderíamos citar: 1) os recursos de imagem para apreciar as manifestações pulmonares, concorrendo definitivamente para o diagnóstico diferencial; 2) os extensos estudos da imunidade, passando pela dosagem de anticorpos, tipagem de células e incluindo as sorologias específicas; 3) os recursos microbiológicos, indo até o PCR, que se mostram muito precisos e rápidos; 4) a anatomia patológica, com a utilização de anticorpos monoclonais e a identificação de variados CD em imuno-histoquímica, trazendo possibilidades diagnósticas muito precisas; 5) os novos antibióticos, antifúngicos e antivirais, que alavancam o tratamento – em especial, a associação de potentes antirretrovirais, que conseguem o que parecia inalcançável há duas décadas: o controle do HIV/AIDS.⁶

No entanto, múltiplas dificuldades ainda persistem: 1) resistências microbianas várias, inclusive aquelas que vão se desenvolvendo pelo uso de novas drogas; 2) dificuldade na identificação de múltiplos microrganismos; 3) falta de tratamento específico, como por exemplo, contra a hepatite C.

EVOLUÇÃO DAS IMUNODEPRESSÕES NAS ÚLTIMAS CINCO DÉCADAS

Nos anos 1960, firmavam-se as colagenoses como doenças de auto-agressão, apresentando um componente de infecções respiratórias (e outras) na esteira dessas doenças ou de seu tratamento. O diabetes mellitus, a hipogamaglobulinemia, as agranulocitoses e outros déficits imunológicos estavam presentes, e as pneumonias que podiam acontecer em decorrência eram perfeitamente reconhecidas. É dessa época o

início da importância que se atribui às infecções respiratórias por bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus* resistentes. A corticoterapia, desde então, favoreceu muitas doenças como tuberculose, micoses e pneumonias.

Nos anos 70, começou-se a reconhecer e dar grande importância aos linfomas. O diagnóstico dessas neoplasias era feito até excessivamente. Dessa época, aprendemos a acoplar vários tipos de pneumonia a diversas variedades de linfoma. Leucemias foram mais valorizadas. As agressões à medula óssea, geralmente por medicamentos, originavam as granulocitopenias, com brutal ocorrência de doenças infecciosas respiratórias. A realização de quimioterapia anti-neoplásica desenvolveu-se a partir dessa época e foi responsável por inúmeros casos de pneumonia.

Nos anos 80, eclodiu a pandemia de HIV/AIDS. Temos, hoje, a nítida sensação de que os progressos, no tocante à identificação do agente etiológico, ao diagnóstico e ao tratamento, foram feitos rapidamente, mas, nos primeiros anos, a situação era catastrófica. Comparar a AIDS de hoje com a de 30 anos atrás é testemunhar o progresso científico talvez mais espetacular dos tempos atuais. Novos germes foram identificados, alguns quadros clínicos desconhecidos foram apontados, até novos conceitos surgiram. São exemplos: pneumonia por *Pneumocystis carinii* (jiroveci), *Rhodococcus equi*, sarcoma de Kaposi e outras doenças causadas por HHV8, como linfoma de cavidade e doença de Castleman agressiva.⁷

Nos anos 90, desenvolveram-se os transplantes de células-tronco com importantes progressos, já no século XXI.⁸

Após o ano 2000, os fatos progrediram como relatado no panorama do nosso século. Devemos destacar também, como fatos atuais, a extensão do problema, a ocorrência de resistências induzidas, a alteração das apresentações habituais das doenças e a possibilidade de novas síndromes ao longo do tempo.

Podemos considerar a situação das pneumonias dos imunodeprimidos, nos dias atuais, como o somatório do que aconteceu e vem se desenrolando nos últimos cinquenta anos, com os acréscimos e decréscimos ocorridos.

O ELO DE UNIÃO DOS DIFERENTES MECANISMOS DE IMUNODEPRESSÃO COM OS VÁRIOS TIPOS DE PNEUMONIA

Conforme afirmamos pouco antes, é comum encontrarem-se razões adicionadas de imunodepressão em um mesmo paciente. Na prática, porém, é possível, geralmente, identificar o tipo de imunodepressão predominante. O cenário das infecções mais comuns, nos vários tipos de imunossupressão, é mais ou menos conhecido. Uma forma genérica de abordar este item está resumido na Tabela 2. Passaremos a tecer algumas considerações sobre seus diversos tópicos.

Tabela 2 – Relações entre tipos de imunodepressão e agentes etiológicos das pneumonias.

Tipo de imunodepressão	Germes envolvidos	Doenças de base (preferenciais)
1. Do sistema do complemento	- <i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i>	- Defeitos da imunidade inata - Lupus eritematoso disseminado
2. Granulocitopenia	- <i>S. aureus</i> - <i>P. aeruginosa</i> - <i>Aspergillus</i> - <i>Candida sp.</i>	- Doença granulomatosa crônica do recém-nascido - Quimioterapia antineoplásica - Anemia aplástica - Doenças mieloproliferativas - Transplantes
3. Da imunidade humoral	- <i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>S. aureus</i> - <i>P. aeruginosa</i> - <i>P. carinii (jiroveci)</i>	- Agamaglobulinemia - Deficiência de IgA - Deficiência de IgM - Mieloma múltiplo - Leucemia linfóide crônica - Linfomas B - AIDS - Macroglobulinemia
4. Da imunidade celular	- <i>M. tuberculosis</i> - Micobactérias atípicas - <i>P. carinii (jiroveci)</i> - <i>C. neoformans</i> - <i>H. capsulatum</i> - <i>N. asteroides</i> - Herpes vírus - Herpes zoster vírus - Vírus Epstein-Barr	- Imunodeficiências primárias - Desnutrição - Envelhecimento - Linfomas - Medicamentos - Citomegalovírus - HIV
5. Esplenectomia ou defeito funcional	- <i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>S. aureus</i>	- Esplenectomia cirúrgica - Anemia falciforme - Linfoma de Hodgkin - Púrpura trombocitopênica trombótica
6. Ultrapassagem de barreiras anatômicas		
a) cateteres intravasculares	- <i>S. aureus</i> - <i>P. aeruginosa</i> - <i>Cândida sp.</i>	
b) pneumonia do ventilador	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>E. coli</i> - <i>Acinetobacter sp.</i>	

Defeitos do Sistema do Complemento

O sistema do complemento é composto de várias proteínas que, ativadas, desempenham, em várias etapas de seu encadeamento, atividades imunológicas fundamentais contra alguns tipos de bactérias. Assim, o complemento opsoniza esses agentes patogênicos

para a fagocitose, atrai células inflamatórias e promove a extinção das bactérias, através da agressão à sua parede celular, criando poros nas mesmas.

Vários mecanismos podem alterar o desenrolar da cascata do complemento. Um deles é o mau funcionamento ou defeito da imunidade inata. Ocorre, porém, que a conexão da imunidade inata e o complemento ainda é pouco conhecida, embora se saiba perfeitamente que o desencadeamento da via da lecitina da ativação do complemento seja um desaguadouro do reconhecimento dos 'padrões genéricos' que despertam as defesas imunes para propiciar respostas imediatas. Outros defeitos ou enfermidades, como as doenças autoimunes, podem fazer baixar os níveis de componentes do complemento ou seu funcionamento.

Como as ações do complemento relacionam-se basicamente à ação de anticorpos, os germes associados a seus déficits são basicamente bactérias extracelulares, incluindo as encapsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Assim ocorre com as deficiências de C3 e C5. Quando o defeito ocorre mais tardiamente (C5b, C6, C7, C8 e C9), a possibilidade de infecção passa a ser por *Neisseria gonorrhoeae* e *N. meningitidis*.

Defeitos de Fagócitos

Os fagócitos são capazes de incorporar intracelularmente bactérias e fungos, e de eliminá-los através da produção de radicais de oxigênio. Essa defesa é imprescindível à eliminação de muitos patógenos comuns. São fagócitos, os macrófagos teciduais (e seus precursores circulantes, os monócitos) e os polimorfonucleares neutrófilos (PMN-n).

Os macrófagos, além de fagócitos, são apresentadores de componentes antigênicos e iniciadores da imunidade adquirida.

O defeito quantitativo mais frequente dos fagócitos é a neutropenia, conceituada como contagens abaixo de 1.000/mm³ de PMN-n. No entanto, é bom considerar que, quanto menor esse número (são considerados como extremos valores abaixo de 500 células/mm³) e quanto mais prolongada a situação, pior será a imunodepressão. Os germes mais presentes nas pneumonias agudas decorrentes de grande neutropenia são: *Staphylococcus aureus*, aeróbios Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, e fungos, como *Aspergillus sp* e *Candida sp.*⁹

Defeitos primários dos PMN-n sem alterações numéricas também são possíveis. O grande exemplo é a doença granulomatosa crônica do recém-nascido, que se manifesta como graves infecções granulomatosas por *S. aureus*, inclusive pulmonares.

Defeitos da Imunidade Humoral

A imunidade humoral depende das células linfocitárias B e é exercida pelos anticorpos, produto dos plasmócitos, sendo ativa contra bactérias extra-

celulares e alguns vírus, antes que possam ganhar o ambiente intracelular e possam se reproduzir.

As ações dos anticorpos são basicamente três. Primeira: combinação com os agentes infecciosos, levando à sua neutralização. São alvos os referidos vírus, ainda extracelulares, e bactérias intra e extracelulares. Segunda: opsonização, que consiste na cobertura da superfície de bactérias extracelulares, com a finalidade de facilitar a fagocitose. Terceira: ativação da cascata do complemento que, como vimos, promove opsonização e também morte celular direta, por formação de poros na membrana celular das bactérias extracelulares.

As grandes causas de depressão da imunidade humoral são: 1) causas primárias – agamaglobulinemia, deficiência de IgA e deficiência de IgM; 2) causas secundárias – mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfóide crônica, linfomas B, AIDS. Todas essas causas levam a pneumonias de repetição, principalmente por germes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Ocasionalmente, pode ocorrer infecção por *P. carinii* (*jiroveci*).

Defeitos da Imunidade Celular

A imunidade mediada pelos linfócitos T induz a ação de macrófagos e a destruição de células hospedeiras de germes agressores. Assim, a imunodeficiência relacionada diz respeito a germes intracelulares (citoplasmáticos ou intravesiculares), como: *M. tuberculosis*, outras micobactérias, *P. carinii* (*jiroveci*), *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *N. asteroides* e vírus (herpes zoster, citomegalovírus, Epstein-Barr).

As causas da imunodeficiência podem ser: 1) primárias – ataxia telangiectasia, síndrome de Di-George e Wiskott-Aldrich ou 2) secundárias (adquiridas) – desnutrição protéico-calórica, linfomas, leucemias, envelhecimento, medicamentos, viroses (HIV, citomegalovírus).

Como as células TH2 ativam as células B a produzirem anticorpos, pode ocorrer que seu comprometimento também venha a propiciar infecções, que são típicas de imunodepressão das células B.

Esplenectomia

Como maior órgão linfóide do organismo, o baço desempenha importantes funções imunológicas: filtra o volume sanguíneo, retirando bactérias opsonizadas por anticorpos, além de produzir IgM. Esplenectomia ou anulação do baço por microembolias ou

microtromboses, como ocorre na anemia falciforme, púrpura trombocitopênica trombótica e no linfoma de Hodgkin, podem propiciar graves pneumonias por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*.

Ultrapassagem das Barreiras Anatômicas

As barreiras anatômicas podem ser consideradas como fazendo parte das 'defesas' orgânicas, sem serem propriamente imunológicas. As infecções pulmonares decorrentes de sua ultrapassagem são aqui brevemente relatadas, porque podem ser a origem de infecções em pacientes graves, com profundos defeitos da imunidade. Um exemplo frequente é o cateter intravascular que invadiu a corrente sanguínea, e pode ser origem de graves infecções por *S. aureus* e também por *P. aeruginosa*, estreptococos e *Candida*.

A pneumonia do ventilador também implica em infecção através da mucosa brônquica ou da superfície alveolar. Aqui, estão envolvidas bactérias Gram-negativas: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* e outras.

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS E PARTICULARES

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

Nas fases iniciais da infecção pelo HIV, há maior número de infecções respiratórias por 'bactérias comuns', principalmente as Gram-positivas encapsuladas. À medida que avança a imunodepressão, passam a predominar os chamados germes oportunistas, vinculados aos defeitos do linfócito T – bactérias, fungos, vírus, parasitos e helmintos.¹⁰⁻¹³ A Tabela 3 apresenta uma lista de possíveis etiologias nas infecções respiratórias na AIDS e a Figura 2 relaciona a contagem sanguínea de células linfocitárias TCD4+ com o aparecimento de patógenos no aparelho respiratório. As Figuras 3 a 10 são casos de infecções respiratórias na AIDS.

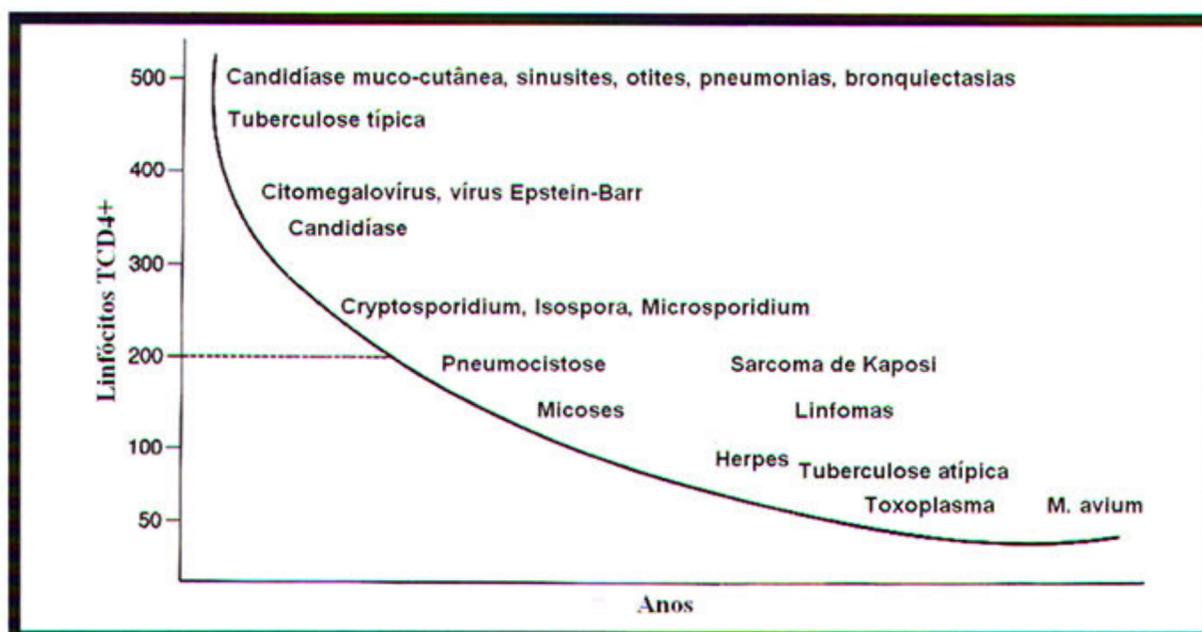


Figura 2 – Agenda de patógenos infecciosos da AIDS, variável com a intensidade da imunodepressão.*

* Abaixo de 400 células TCD4+/mm³, considera-se imunodepressão. Abaixo de 200, esta é rotulada de pronunciada. Abaixo de 50, é dita extrema.

Tabela 3 – Relação de possibilidades etiológicas do paciente com teste anti-HIV positivo e pneumonia.

<p>1. Infecções oportunistas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bactérias <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (inclusive síndrome da retomada imunológica) - <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> - <i>Salmonella</i> - <i>Nocardia asteroides</i> - <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Bartonella henselae e quintana</i> - <i>Rhodococcus equi</i> • Fungos <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pneumocystis carinii</i> (jiroveci) - <i>Candida albicans</i> - <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Histoplasma capsulatum</i> - <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (muito raro, em casos geralmente graves) - <i>Aspergillus sp.</i> - <i>Coccidioides immitis</i> • Vírus <ul style="list-style-type: none"> - Citomegalovírus - Vírus do herpes simplex - HHV8 (vírus 8 do complexo herpes, responsável por neoplasias) - Vírus zoster/varicela - Vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva) - Vírus Epstein-Barr • Parasitas e helmintos <ul style="list-style-type: none"> - <i>Toxoplasma gondii</i> - <i>Cryptosporidium sp.</i> - <i>Isospora belli</i> - <i>Microsporidium</i> - Reativação da doença de Chagas - <i>Strongyloides stercoralis</i> (forma disseminada) <p>2. Infecções por 'germes comuns' (prevalentes nas fases iniciais da doença – incluem sinusites, otites, bronquites, pneumonias e bronquiectasias)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i>



Figura 3 – AIDS. Pneumonia por *P. carinii*. Lesões intersticiais extensas bilaterais com áreas de confluência.



Figura 4 – AIDS. TC mostra extensas lesões em vidro fosco com pequenas áreas hiperlucidas. Pneumonia por *P. carinii*.



Figura 5 – AIDS. Três radiografias evolutivas de um paciente que teve pneumonia por *P. carinii*. A primeira radiografia é de 10 dias antes do episódio infeccioso. A segunda, durante a infecção. E a terceira, 10 dias após, com resolução completa.



Figura 6 – AIDS. Tuberculose miliar.

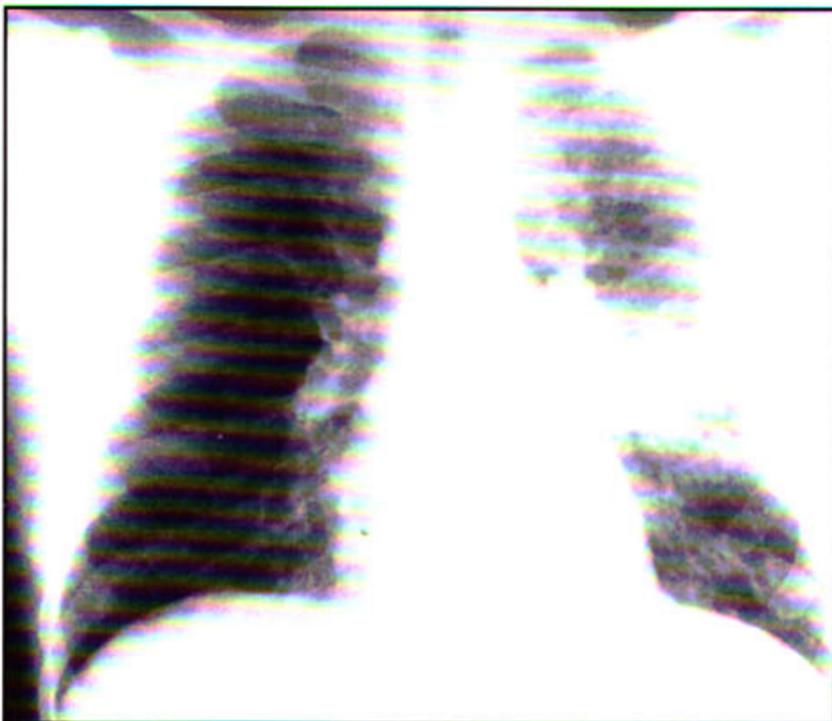


Figura 7 – AIDS. Tuberculose em paciente extremamente imunodeprimido (contagem de células CD4+ de 20). A apresentação é de tuberculose atípica.

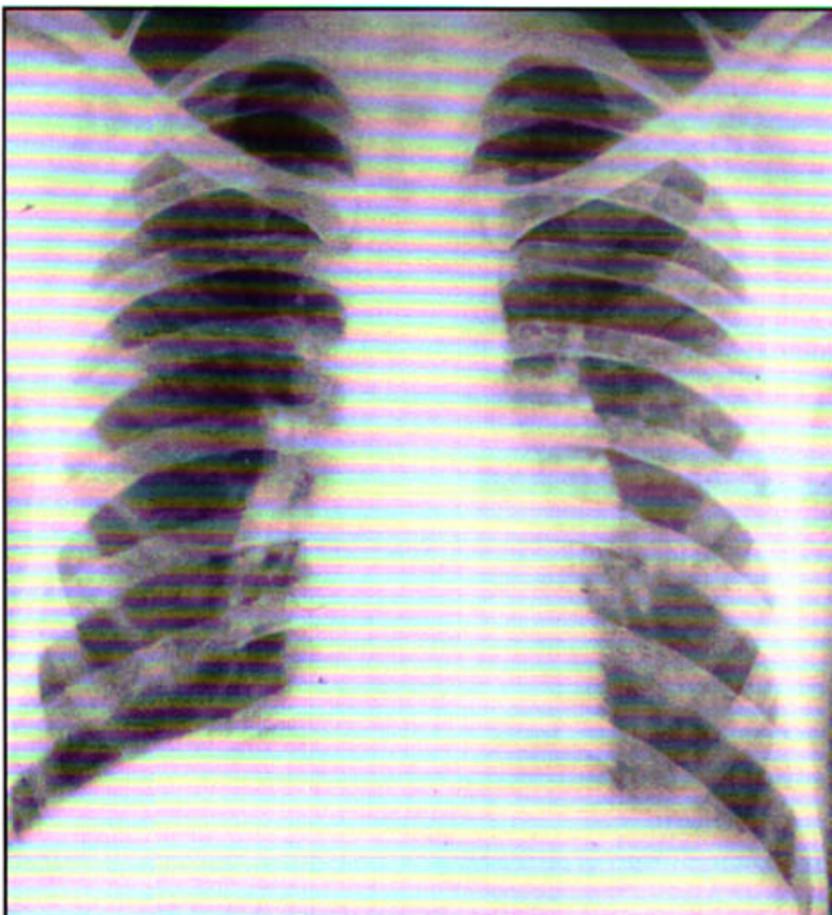


Figura 8 – AIDS. Tuberculose. As lesões pulmonares são discretas e se localizam no terço médio esquerdo. Há nítida adenomegalia hilar esquerda.



Figura 9 – AIDS. Grande lesão escavada na topografia do segmento 6 esquerdo. Rodococose.

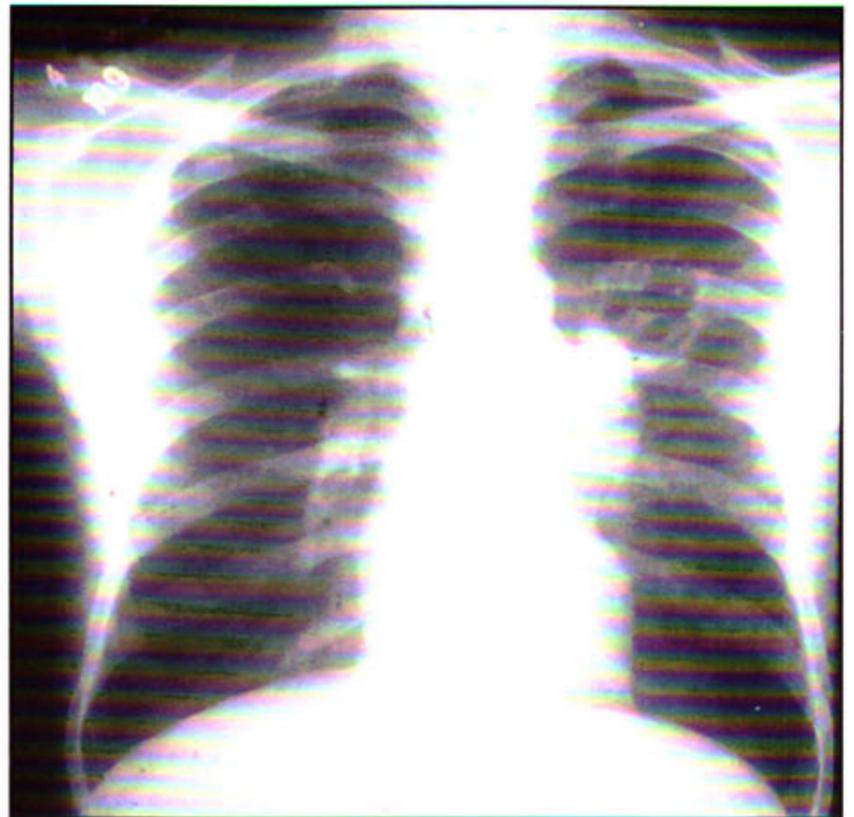


Figura 10 – AIDS. Criptococose na apresentação de infecção primária. Lesão escavada de paredes finas no segmento 3 esquerdo e adenomegalia hilar do mesmo lado.

Transplantes

Além da doença de base e suas complicações, as quais motivaram a execução de um determinado transplante, a manutenção do paciente implica em prescrição de regime de imunodepressão, para evitar a rejeição. Todos esses fatores associados são a origem de variadas possibilidades de infecções, inclusive e muitas vezes, respiratórias. Hoje estão muito claros diversos períodos na imunodepressão que se segue ao transplante de órgãos, delimitando-se infecções preponderantes em cada um desses períodos. Assim, no primeiro mês, os patógenos envolvidos são os de infecções hospitalares (germes Gram-negativos, estafilococos) ou decorrentes de aspiração da flora oral; também se encontram ca-

tos de cateteres infectados por *S. aureus*, *Candida sp* ou *P. aeruginosa*. A Figura 11 mostra dois exemplos de pneumonia que ocorreram dentro do primeiro mês pós-transplante. São considerados 'simples' pneumonias nosocomiais. No período de um a seis meses, são encontradas viroses, como citomegalovirose, por herpes vírus e vírus Epstein-Barr; como essas viroses podem impactar a imunidade T, podem ocorrer infecções por *P. carinii* (*jiroveci*) ou *A. fumigatus*.¹⁴ Além de 6 meses, se a função do órgão transplantado é boa e o tratamento segue o trâmite normal, só raramente ocorre infecção respiratória e, quando esta é observada, é causada por germes comuns da comunidade; se há problemas com rejeição, o regime de imunodepressão precisa ser feito com altas doses e persiste o risco de infecções oportunistas (viroses, micoses, tuberculose). As Figuras 12 e 13 mostram infecções pulmonares em fase tardia de transplante renal.



Figura 11 – Pós-transplante renal. Dois casos de pneumonia em transplantados renais que ocorreram nos primeiros 30 dias. Ambos foram tratados com sucesso empiricamente como se se tratasse de infecções por germes Gram-negativos (incluindo *P. aeruginosa*).

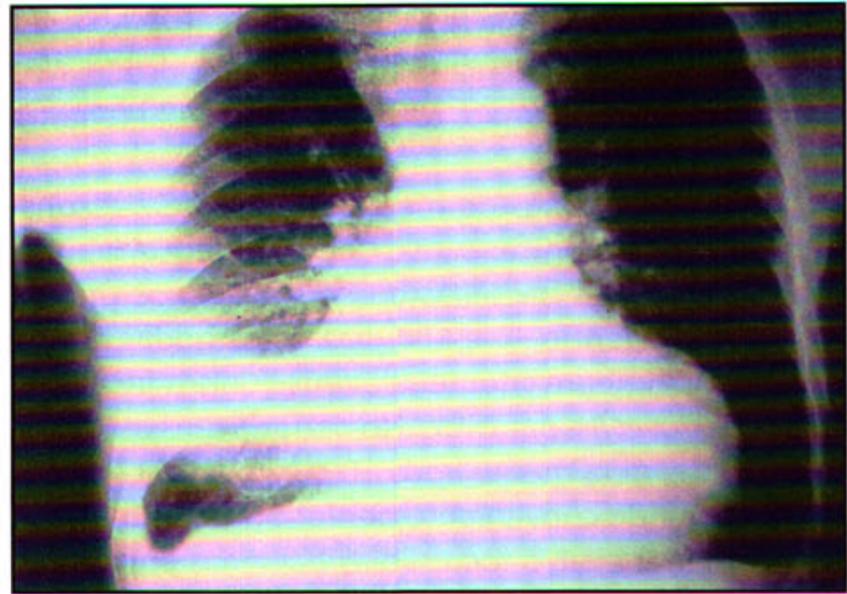


Figura 12 – Pós-transplante renal em fase tardia (após 6 meses) em paciente que necessitou de doses altas de imunossupressores. Tuberculose na base pulmonar direita.

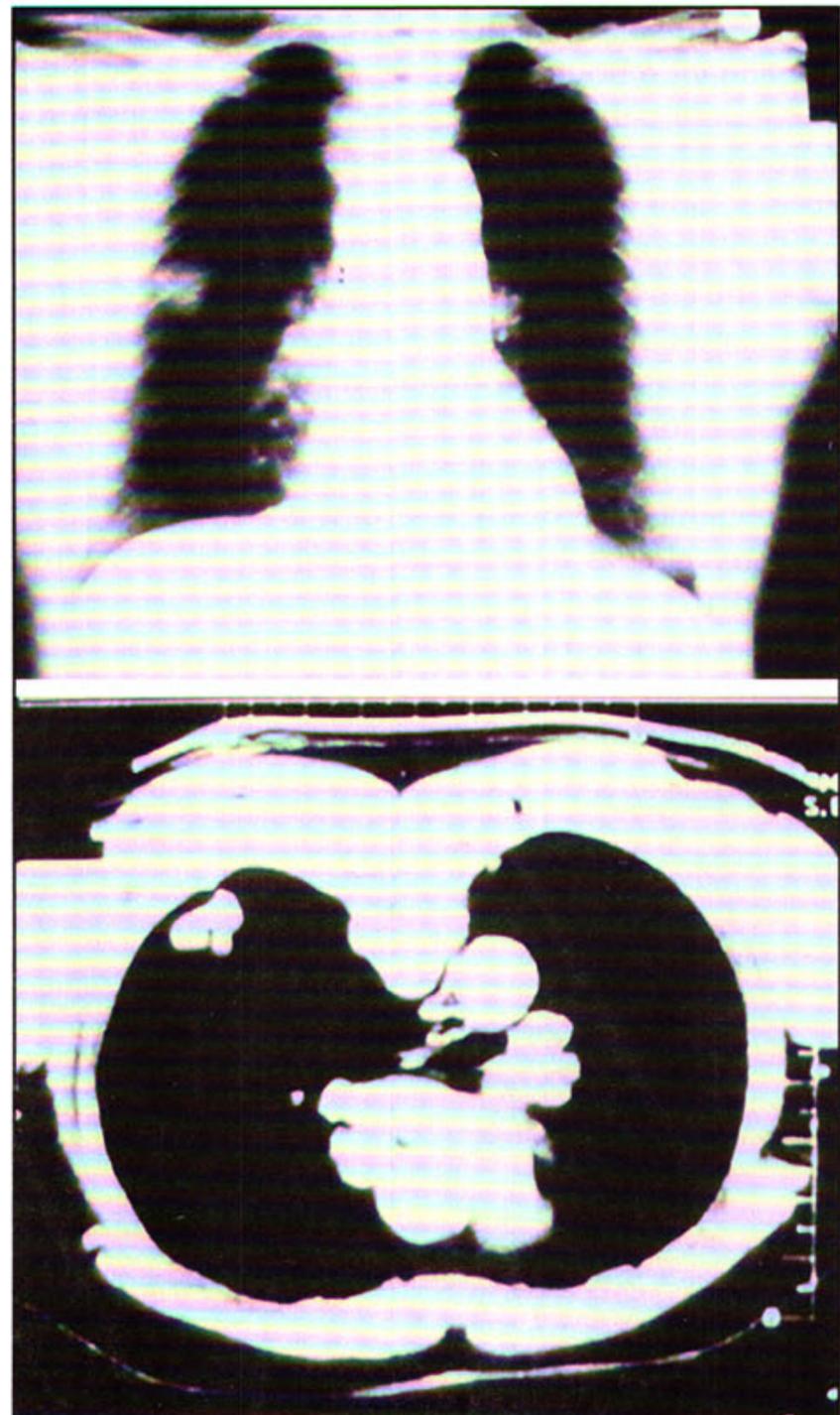


Figura 13 – Pós-transplante renal. Fase tardia (mais de 6 meses). Criptococose pulmonar.

Pode-se perceber um perfil específico de agentes infecciosos para cada tipo de transplante de órgão. Dessa forma, no transplante renal, as bactérias Gram-negativas, inclusive *P. aeruginosa*, são as mais comuns. Quando se trata do fígado como órgão transplantado,

em pelo menos metade dos casos os agentes infecciosos são bactérias entéricas, inclusive enterococo. Nos transplantes de pulmão, as pneumonias bacterianas são frequentes.

Nos transplantes de medula óssea, até a reconstrução hematológica, o risco de infecção é grande, sendo frequentes bactérias e *Candida sp*, nos primeiros 30 dias, e, entre 30 e 100 dias, as causadas por vírus, principalmente citomegalovírus, fungos incluindo *P. carinii (jiroveci)* e parasitos. No período tardio do pós-transplante, geralmente após 100 dias, com a medula se recuperando convenientemente, o risco de infecção é bem menor e, aí, o foco são as bactérias encapsuladas (*S. pneumoniae* e *H. influenzae*).

Quimioterapia

As agressões sobre o sistema imunológico provocadas pelos quimioterápicos são muito variáveis, dependendo do tipo de droga, suas doses, as combinações utilizadas e o tempo de uso. Se o tratamento é feito para tumores sólidos, se o esquema terapêutico é considerado menos agressivo e o período de neutropenia alcançado é menor que 10 dias, o paciente é considerado em baixo risco de complicações infecciosas, e os agentes são geralmente bactérias Gram-positivas ou negativas. Se, ao contrário, o esquema de quimioterápicos for muito agressivo, como geralmente é feito contra neoplasias hematológicas, e a neutropenia for prolongada (mais de 10 dias), o risco é alto e, além das bactérias citadas, a possibilidade de infecção por vírus, nocardia, *P. carinii* e outros fungos passa a ser uma realidade. A Figura 14 mostra um caso de nocardiose em paciente com leucemia mielóide crônica em tratamento quimioterápico.

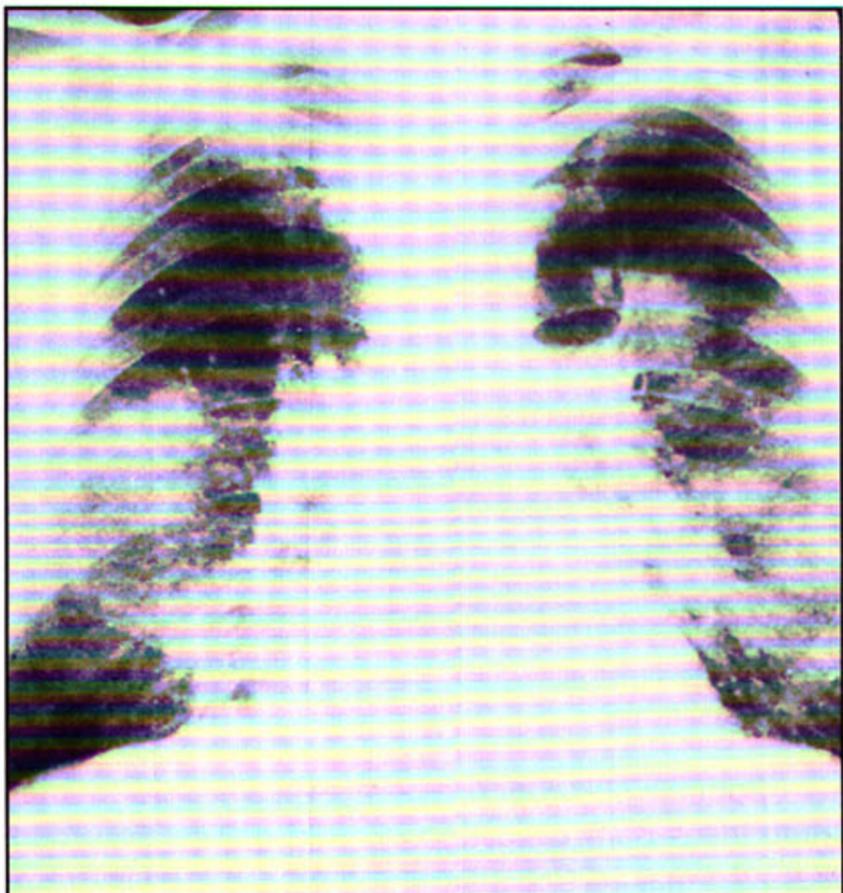


Figura 14 – Quimioterapia em paciente com leucemia mielóide crônica. Nocardiose.

Além da granulocitopenia, os quimioterápicos podem, também, interferir sobre os linfócitos T e B.

Suscetibilidade a infecções após grandes injúrias

Aqui estão incluídos grandes traumas, grandes cirurgias e grandes queimaduras. A injúria tem como resposta o desenvolvimento do processo inflamatório, estando envolvidos TNF- α , IL-1, IL-12 e IL-16, e sendo tão mais intensa quanto maior a agressão. A inflamação não se resolve por esgotamento, mas pela geração posterior de substâncias anti-inflamatórias, como TGF- β e IL-10 (Figura 15). Em decorrência desta resposta tardia anti-inflamatória, é contrabalançado o efeito inicial e também fica comprometida a resposta da imunidade, facilitando infecções. Esse estado de imunodeficiência pode durar vários dias após a injúria. São facilitadas infecções polimicrobianas, por germes Gram-positivos e negativos, havendo facilitação da sepse.

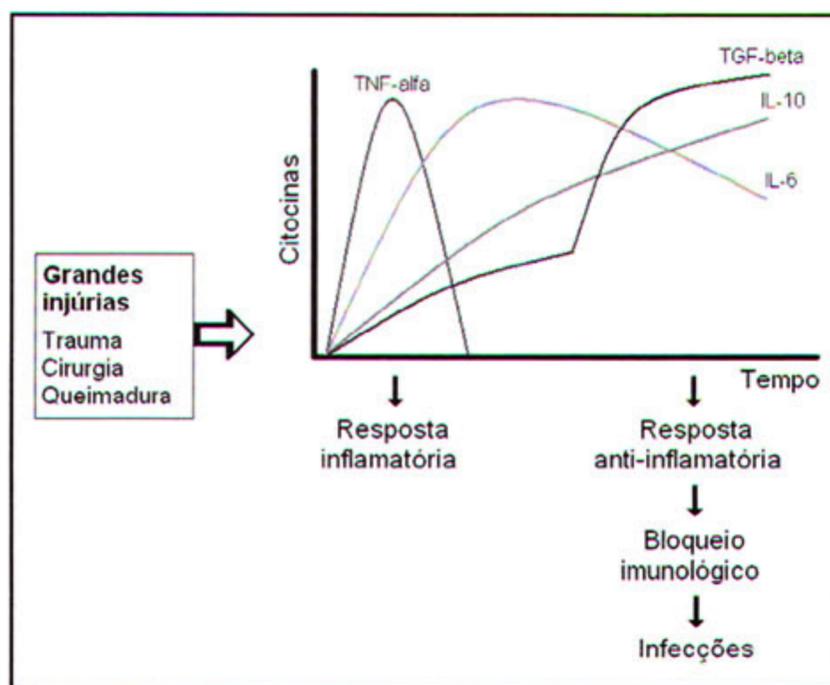


Figura 15 – Mecanismo do aumento tardio da suscetibilidade à infecção nas grandes injúrias.

As chamadas 'pequenas imunodepressões'

Há uma série de condições e doenças em que há grau pequeno de imunodepressão, com aparecimento eventual de pneumonias. Por exemplo, o diabetes mellitus (Figura 16) diminui a opsonização de germes e facilita infecção por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*. O envelhecimento, a desnutrição protéico-calórica e as doenças crônicas debilitantes diminuem as defesas celulares (linfócitos T), além de também favorecerem a ocorrência de pneumonia por *S. pneumoniae*. Exercícios extenuantes, exposição prolongada ao frio e à água podem dar origem a pneumonias por *S. aureus* e *S. pneumoniae*. A Figura 17 mostra um caso de pneumonia em paciente que se submetia a pronunciada dieta hipocalórica.

O alcoolismo favorece as infecções por *Klebsiella* e outros germes Gram-negativos. Pacientes com DPOC apresentam maior número de pneumonias que a população geral e, aí, os germes mais comuns são *S. pneumoniae* e *H. influenzae*; quando há bronquiectasias: *P. aeruginosa*.

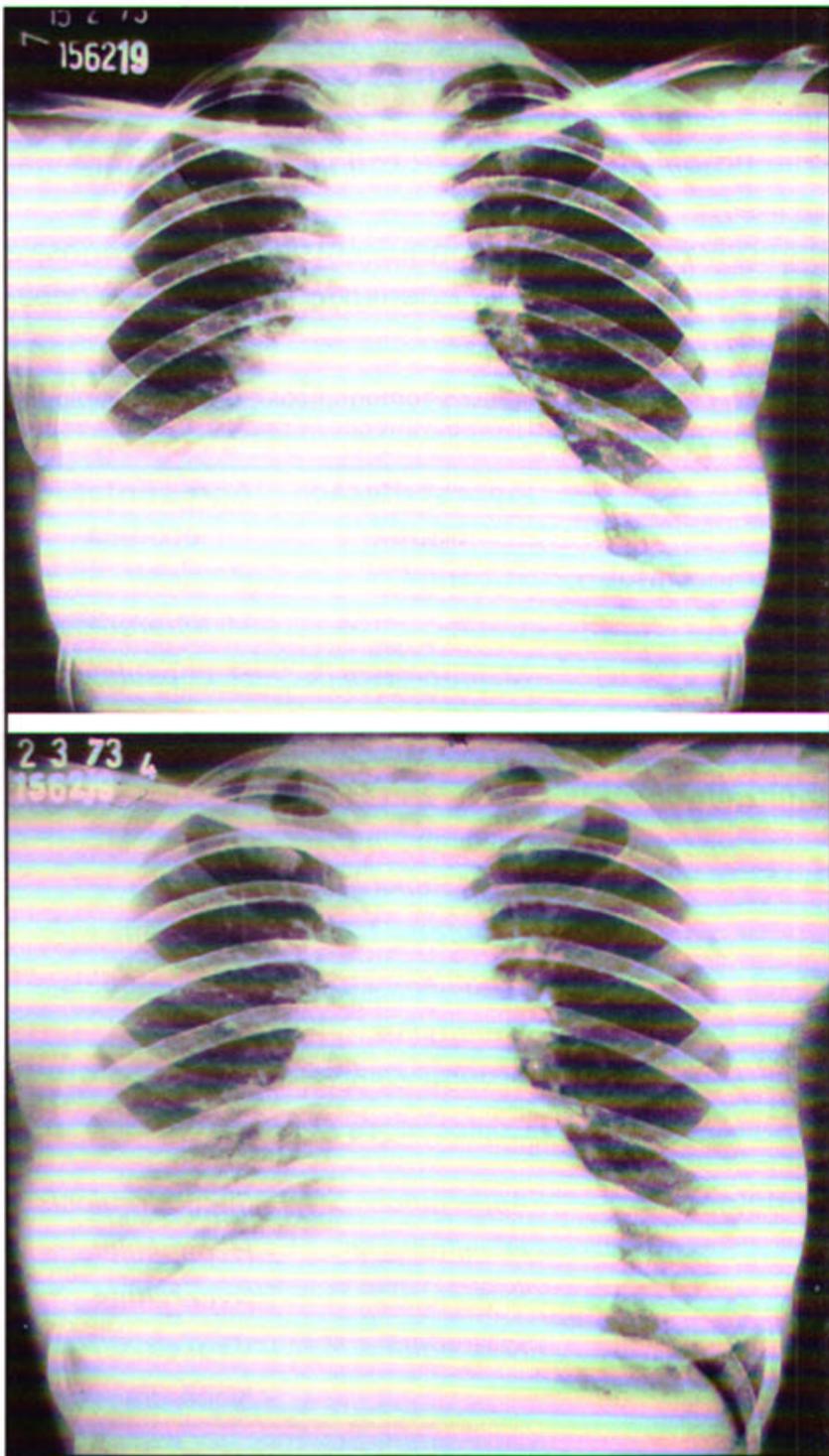


Figura 16 – Diabetes mellitus. Radiografia antes e após o tratamento (resolução). Condensação na base direita. Foi usada ampicilina (1973) na suposição de se tratar de infecção por *S. pneumoniae*, o que teve êxito.



Figura 17 – Pneumonia em paciente que se submetia a intensa dieta hipocalórica.

CONDUTA DIAGNÓSTICA

Uma das mais urgentes e importantes demandas por parte da Clínica Médica e da Medicina Crítica, em

relação à Medicina de Investigação Laboratorial, é a identificação **pronta e precisa** dos agentes envolvidos nas infecções que ocorrem em pacientes imunodeprimidos. Também é necessária uma boa definição da valorização dos germes isolados, no sentido da **atribuição** de sua etiologia em certo quadro infeccioso.

A abordagem de um desses pacientes, geralmente com um quadro febril muito nítido e, no caso que ora estudamos, com queixas respiratórias mais ou menos graves (dispnéia, tosse, expectoração, dor torácica e outras), é fazer a distinção inicial de um quadro infeccioso com outra qualquer apresentação. São exemplos de causas não infecciosas: edema pulmonar, progressão da doença de base, farmacotoxicidade pulmonar, rejeição de enxerto, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), tromboembolismo pulmonar, efeitos da radioterapia, sarcoma de Kaposi na AIDS e outros.

Nas infecções pulmonares, e em todas as outras sedes, incidindo sobre imunodeprimidos, a febre está geralmente presente, mesmo em neutropênicos.

Firmada a convicção de quadro infeccioso, resta o mais hercúleo caminho a trilhar: qual o agente etiológico?

A história anterior e recente do paciente é da maior importância. A doença de base, os medicamentos e procedimentos utilizados, antibioticoterapia anterior, local de estada atual ou recente (para atribuir origem hospitalar ou de comunidade), o tempo da doença pulmonar em relação à imunodepressão, tudo isso é relevante.

A forma de início do episódio pode ser muito orientadora. Início agudo mais frequentemente está associado a infecções por bactérias ou vírus. Casos de apresentação subaguda, desenvolvendo-se em uma a duas semanas, sugerem citomegalovirose, aspergilose, mucormicose e outras micoses (criptococose, histoplasose). A apresentação crônica, com a consolidação da doença em várias semanas a meses, é sugestiva de tuberculose ou nocardiose. Mas esses dados não são absolutos: há casos de tuberculose com início febril agudo e, outros, de pneumonia bacteriana crônica. A pneumocistose tem sua intensidade, aparecimento e progressão dependentes da doença de base: no paciente com HIV/AIDS, é geralmente protraída de pouca intensidade inicial e evoluindo de forma crônica; no paciente não HIV, pode apresentar-se de forma aguda.

O exame físico informa menos que a anamnese, mas, às vezes, é crucial. Lesões cutâneas podem estar presentes em doenças bacterianas, virais e em micoses; meningite e encefalite podem apresentar-se na criptococose e na citomegalovirose; coriorretinite pode igualmente aparecer na citomegalovirose; e o exame do aparelho respiratório é fundamental.

A gasometria arterial é fundamental na avaliação das repercussões da doença (de base mais a complicação infecciosa) e deve ser acompanhada durante o

desenrolar do caso. No mínimo, a oximetria frequentemente realizada com episódicas medidas de pH, PaO₂, PaCO₂ e EB.

A gravidade do caso deve ser avaliada através do sistema CURP-65 (grau de comprometimento da consciência, frequência respiratória, dosagem de uréia, medida da pressão arterial e idade acima de 65 anos). Também devem ser considerados os dados da gasometria, do estudo radiográfico/tomográfico e todos que se tornarem relevantes para decisão do local e das facilidades em que o paciente deve ser tratado: se numa unidade intensiva, semi-intensiva, no quarto hospitalar ou na residência.¹⁵⁻¹⁸

O estudo radiográfico/tomográfico é da maior importância. Repare o leitor que nos referimos às duas técnicas conjuntamente porque, nos dias de hoje, não deve ser feita uma referência estanque, separando as duas. Frequentemente o estudo da tomografia computadorizada (TC) é simplesmente uma extensão do RX simples de tórax, em busca de maior precisão das informações fornecidas pelas imagens. Destaque-se, também, que o RX simples de tórax deixa de demonstrar muitas lesões iniciais, como em *P. carinii* (*jiroveci*), *M. tuberculosis* e nas pneumonias do neutropênico.¹⁹

Deve-se, aqui, destacar que os dados fornecidos por RX e TC de tórax são muito importantes, devem ser muito valorizados pelo seu grau de informação, mas não podem ser considerados sempre decisivos. Na verdade, seu peso variará em cada caso. Como se trata de doenças infecciosas, devemos sempre buscar a informação microbiológica precisa, mas os estudos radiológicos podem tornar-se muito indicativos enquanto o laboratório não puder fornecer dados decisivos e, principalmente, corresponder à premência necessária.

A Tabela 4 resume as linhas gerais das apresentações que podem ser encontradas e seus significados. São realmente dados genéricos: infiltrado difuso, infiltrado focal e nódulos. É claro que muitos outros aspectos podem ser detalhados. A seguir, citaremos alguns poucos exemplos.²⁰⁻²³

- doença miliar – tuberculose e histoplasmose, *P. carinii*, citomegalovírus, criptococose;
- nódulos maiores que 1 centímetro com halo – a primeira invocação é de aspergilose angio-invasiva, mas outras infecções também podem ser a causa;
- lesões escavadas – tuberculose só pode ser pensada na AIDS se o grau de imunodepressão for muito pequeno; fora isso: abscesso bacteriano, infecção por *Candida* e *P. aeruginosa*, rodococose, criptococose, pneumonia por estafilococos – múltiplos nódulos escavados encaminham o diagnóstico de estafilococemia;
- adenomegalias associadas – tuberculose, histoplasmose, criptococose;
- derrame pleural associado – empiema, tuberculose;
- consolidação lobar – pneumonia por pneumococo, aspergilose;
- vidro fosco bilateral – *P. carinii* (*jiroveci*), citomegalo-

vírus;

- broncopneumonia – germes Gram-negativos, aspergilose, estafilococo;
- pneumonia intersticial – *P. carinii* (*jiroveci*), citomegalovírus;
- infecção associada a bronquiectasias – *P. aeruginosa* e outros Gram-negativos, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*.

Tabela 4 – Padrões radiográficos/tomográficos e possíveis etiologias nas infecções pulmonares dos imunodeprimidos*

	Apresentação aguda	Apresentação crônica
Infiltrado difuso	- <i>P. carinii</i> - <i>Criptococose</i> - <i>M. tuberculosis</i> - <i>H. capsulatum</i>	- <i>P. carinii</i> - <i>M. tuberculosis</i> - <i>H. capsulatum</i> - Viroses
Infiltrado focal	- Bactérias Gram-negativas - <i>S. pneumoniae</i> - <i>S. aureus</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>Aspergillus</i> - <i>M. tuberculosis</i> - <i>Criptococose</i>	- Viroses - <i>P. carinii</i> - <i>Nocardia</i> - <i>M. tuberculosis</i>
Nódulos	- <i>Aspergillus</i> - <i>H. influenzae</i> - <i>S. aureus</i> - <i>Klebsiella</i>	- <i>M. tuberculosis</i> - <i>H. capsulatum</i> - <i>Aspergillus</i> - Viroses - <i>Nocardia</i>

* Embora não possa ser feita uma separação rigorosa, são mostradas as apresentações mais frequentemente agudas e crônicas (ou subagudas).

O conjunto de dados tomográficos pode ser considerado específico em várias doenças infecciosas do pulmão no imunodeprimido. São exemplos: *P. carinii* (*jiroveci*), *M. tuberculosis*, êmbolos sépticos (*S. aureus*, *K. pneumoniae*) e aspergilose invasiva. Porém não devemos esquecer que: a) um mesmo patógeno pode se apresentar à TC com diversas imagens; b) uma mesma imagem pode ser devida a vários agentes. A Tabela 4 e os exemplos acima são, portanto, meramente indicativos.

A investigação laboratorial, em busca de determinar a real situação da imunodepressão, é da maior importância. Assim, por exemplo, saber qual o grau da granulocitopenia que decorre da quimioterapia é muito importante; saber os níveis das células TCD4+ na AIDS é fundamental na interpretação da situação do paciente.

O ponto mais crucial, no entanto, é a investigação etiológica. Qual a causa da infecção? É aí que o médico encontra o óbice às vezes intransponível. É aí que a demanda do laboratório se torna dramática, em alguns casos. Temos, então, diversos tipos de dificuldade, desde a colheita de material, até a identificação de germes e a valorização do que foi isolado.

O exame direto do escarro tem limitações importantes, por causa da possível contaminação com a flora das vias aéreas superiores. Pode demonstrar predominância de determinado tipo de microrganismo corado pela técnica de Gram, quando se tratar de pneumonias bacterianas. A cultura desse material deve sempre ser realizada, embora deva ser valorizada com critério.

Quando o escarro não for produzido espontaneamente, a técnica de produção induzida (nebulização ultra-sônica de solução hipertônica de cloreto de sódio) pode ser tentada. Sempre repetir estes exames. A Tabela 5 relaciona agentes infecciosos respiratórios que podem ser detectados por exame de escarro ou escarro induzido.

Tabela 5 – Agentes etiológicos de infecções respiratórias em imunodeprimidos que podem ser identificados em exames de escarro* e escarro induzido**

Agente	Fonte	Técnica
Bactérias	Escarro	Gram/cultura
Fungos	Escarro	KOH/cultura
<i>M. tuberculosis</i>	Escarro	BAAR/cultura
	Escarro induzido	PCR Sondas de DNA
<i>Nocardia</i>	Escarro	BAAR/cultura
<i>P. carinii</i>	Escarro induzido	Colorações para cistos (metenamina, azul de toluidina, Gram-Weigert) Colorações para trofozoítos (Giemsa e outros) Anticorpo monoclonal fluorescente PCR
<i>Legionella</i>	Escarro	Anticorpo monoclonal fluorescente
Vírus (influenza, adenovírus, vírus sincial respiratório)	Escarro, lavado de orofaringe ou nasofaringe	Anticorpos monoclonais fluorescentes

Adaptado de: Santmauro JT, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999;66:289-309.²²

* A validade do escarro para estes exames é dada pelo encontro de menos de 10 células epiteliais no campo microscópico de baixo aumento.

** Escarro induzido por nebulização de solução hipertônica de NaCl por técnica ultrassônica.

Não só o exame direto pelo Gram, pesquisa de BAAR e imersão em hidróxido de potássio devem ser realizados. As culturas indicadas ('germes comuns', bacilo da tuberculose, fungos, anaeróbios) são imprescindíveis. Exames específicos podem ser necessários, como PCR, sondas de DNA, anticorpos monoclonais fluorescentes, etc.

A colheita de secreções de vias aéreas, além do escarro e sua indução, é uma longa estrada nos pacientes de que tratamos neste artigo. Duas considerações iniciais devem ser feitas: 1) deve-se tentar fazer todos os exames que pretendemos, logo no início do enfren-

tamento do caso, para evitar o efeito de antibióticos e outras drogas como atenuadores do resultado positivo dos exames – e como o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, os exames têm de ser realizados prontamente – no entanto, não há proibição de repeti-los, ou de realizá-los posteriormente; 2) quanto mais grave o paciente, mais profunda e extensa (além de pronta) deve ser a investigação.

Aí, contamos com: broncoscopia (lavado brônquico, lavado bronco-alveolar protegido e livre, escovado protegido e livre, biópsia brônquica, biópsia trans-brônquica), punção trans-torácica, lavado pós-punção trans-traqueal. Em todos eles, os diversos métodos de exames microbiológicos devem ser empregados: culturas, exames diretos, PCR, sondas de DNA, anticorpos monoclonais com as diversas formas de exteriorização e, quando for o caso, as técnicas histopatológicas. A biópsia pulmonar a céu aberto ou utilizando vídeo-toracoscopia pode ser necessária, nos casos em que os outros exames citados não tenham sido resolutivos; aí, os estudos patológicos e microbiológicos têm de ser os mais extensos possíveis, sendo o final da linha investigativa.

É claro, pelo que acabamos de mostrar com tantos exames relatados, que não se pode sempre fazer os exames primeiro e só depois tratar. Os exames iniciais podem ser suficientes em alguns casos, mas nem sempre; nessas eventualidades, como sempre, deve-se começar o tratamento precocemente e, diante da necessidade de precisar a etiologia, continuar os exames.

A pesquisa de antígenos em diversas amostras (sangue, secreções brônquicas, urina) pode ser útil em várias infecções (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. neoformans*).

Sorologias são muito úteis em diversas situações. Pode-se até fazer curvas seriadas, para mostrar a atividade da doença. Isto é muito útil, por exemplo, em infecções por vírus, *Chlamidophyla*, *Legionella* e *Aspergillus*.

A hemocultura é praticamente mandatória em todos os casos. Três amostras devem ser colhidas. Aqui, também, os meios de semeadura devem ser expandidos, incluindo os que permitirão o crescimento de germes que supostamente possam estar envolvidos.

ESTRATÉGIAS GENÉRICAS DE TRATAMENTO

Repitamos: em vista da situação grave que envolve imunodeprimidos com infecção, o tratamento deve ser **precoce, preciso e suficiente**.

Deverá embasar a orientação terapêutica desses graves casos um conjunto de atributos que incluem: muito bom senso, experiência extensa, substrato da literatura, conhecimento da epidemiologia local, correta e extensa (e repetida, se necessário) investigação etiológica e acompanhamento diuturno.

A avaliação clínica, radiográfica/tomográfica e laboratorial deve orientar o tratamento inicial que será, na imensa maioria dos casos, empírico. Qualquer pista etiológica deve interferir neste esquema e, às vezes, passar a orientar a terapêutica de forma definitiva.

Em caso de pneumonia em neutropênico, devem-se usar antibióticos de largo espectro, com ação decisiva sobre Gram-negativos, inclusive *P. aeruginosa*; associação de dois antibióticos é sugerida por muitos autores; aí, estão em pauta: cefalosporinas de terceira e quarta geração, imipenem-cilastatina, piperacilina-tazobactam, aminoglicosídeos. Se há suspeita de etiologia pneumocócica, uma das duas cefalosporinas a seguir podem ser escolhidas: ceftriaxona ou cefotaxima. Na suspeita de infecção por estafilococo: vancomicina ou teicoplanina ou linesulide. Terapêutica antifúngica venosa pode ser necessária, nos casos que não melhoraram com os agentes referidos atrás.²⁴

Na suspeita de pneumocistose, usa-se imediatamente sulfametoxazol-trimetoprim. Não se deve deixar de pesquisar outras infecções associadas.²⁵

Em caso de pneumonia por citomegalovírus, utilizar ganciclovir. Foscarnet é outra possibilidade.

Para aspergilose, anfotericina B (de preferência na forma lipossomal). Itraconazol é uma alternativa oral, mas talvez deva ser tido como terapêutica complementar ou sequencial.

Tratamento empírico para tuberculose deve ser iniciado prontamente, quando a etiologia estiver de-

finida e, em alguns casos graves, quando a etiologia for fortemente indicativa por dados clínicos e radiográficos/tomográficos.

Mesmo sem identificação da causa, o esquema empírico deve ser mantido, se houver melhora clínica e/ou radiográfica.

Aliás, é bom insistir, a monitorização dos pacientes deve ser contínua, os exames devem continuar sempre, e uma primeira reavaliação para decisão deve ser feita com 48-72 horas. Nesse momento, decisões importantes serão tomadas. Continuar com o esquema, em caso de efetividade. Acrescentar algum agente terapêutico, caso seja julgado bom ampliar as possibilidades causais. Trocar o esquema, se houver indicações que vão de piora clínica ou radiológica até identificação de um germe não coberto pelo esquema atual.

Os métodos invasivos de colheita de amostras podem tornar-se imprescindíveis neste momento. Às vezes, até sua repetição.

Quanto tempo fazer durar o tratamento? Frente à melhora sustentável, sem febre há 5-7 dias, com reversão das lesões radiográficas/tomográficas, pode-se suspender a terapêutica, sempre supervisionando o estado clínico por, pelo menos, 5-7 dias.

REFERÊNCIAS

- Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Resp Mon* 1997;3:189-208.
- Müller NL, Franquet T, Lee KS. Acquired immunodeficiency syndrome. In: Müller NL, Franquet T, Lee KS. *Imaging of pulmonary infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p.140-57.
- Müller NL, Franquet T, Lee KS. Immunocompromised host. In: Müller NL, Franquet T, Lee KS. *Imaging of pulmonary infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p.158-78.
- Jansen JM, Tavares JL, Maeda TY, Noronha AJ. *Pneumonias*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1992.
- Joos L, Tamm M. Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy. *Proceedings ATS* 2005;2(5):445-8.
- Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A. *Pneumo-AIDS – Clínica, Radiologia e Patologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
- Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):7-12.
- Horger MS, Pfannenbergl C, Einsele H, Beck R, Hebart H, Lengerke C, et al. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients. *Am J Roentgenol* 2006;187(6):636-43.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
- Gold JA, Rom WN, Harkin TJ. Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms. *Chest* 2002;121:1472-7.
- Masur H. Acquired immunodeficiency syndrome in the intensive unit: will human immunodeficiency virus-related admissions continue to decline? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):258-9.
- Cesarman E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus – the high cost of viral survival. *N Engl J Med* 2003;349:1107-9.
- Mitsuyasu RT. Update of the pathogenesis and treatment of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2000;12(2):174-80.
- Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *Am J Roentgenol* 2006;187(2):404-13.
- Vickie B, Kimberly M. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. *Sem Respir Infect* 2000;15(2):144-61.
- Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125(2):712-22.
- Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007;132(2):504-14.
- Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
- Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology* 2000;217:647-56.
- Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical Care* 2002;6:298-305.
- Tenholder MF. Pulmonary infections in the immunocompromised host. *Perspective on procedures (Editorial)*. *Chest* 1988;94:676-7.
- Santomauro JT, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999;66:289-309.
- Hayden RT, Carroll KC, Tang YW, Welk DM. *Diagnostic microbiology of the immunocompromised host*. Washington: ASM Press, 2009.
- Fishman JA. Pulmonary infection in immunocompromised hosts. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill Medical, 2008.
- Thomas Jr CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.

Artigo original

Pneumonia viral.

Viral pneumonia.

Thiago Prudente Bártholo¹, Rogério de Mattos Bártholo².

RESUMO

A pneumonia viral é uma entidade muitas vezes subestimada. Técnicas diagnósticas modernas têm permitido um aumento na detecção destes patógenos como causadores de pneumonia. Existem poucas opções de tratamento. Atualmente, o mundo encontra-se diante de uma pandemia causada pelo vírus Influenza H1N1.

Descritores: Pneumonia viral, diagnóstico, tratamento, vírus influenza H1N1.

ABSTRACT

Viral pneumonia is an entity sometimes underestimated. Modern diagnostic techniques has permitted an increase in the detection of this pathogens as etiologic agents of pneumonia. There are few options of treatment. Nowadays the world is suffering a pandemic disease caused by H1N1 Influenza virus.

Keywords: Viral pneumonia, diagnosis, management, H1N1 influenza virus.

INTRODUÇÃO

Os vírus respiratórios são patógenos que causam doenças respiratórias agudas em pacientes de todas as idades. A pneumonia por vírus é, classicamente, conhecida como uma enfermidade que predomina nos extremos da idade, ou seja, em crianças pequenas e nos idosos. Nas crianças pequenas, o vírus encontra uma via aérea pequena e imatura, e com imunidade ainda incompleta, facilitando o aparecimento de pneumonia. Nos idosos, esta é geralmente uma reinfeção, em um paciente, muitas vezes, com o sistema imune debilitado e portador de múltiplas comorbidades.¹ Recentemente, os vírus respiratórios têm sido reconhecidos como potenciais agentes etiológicos comuns das pneumonias em adultos. Com a inclusão dos testes de amplificação do ácido nucléico ao repertório de testes diagnósticos, os vírus passaram a responder por 2-35% das pneumonias em adultos.² Em um estudo de 105 pacientes, metade destes acima de sessenta anos, com pneumonia adquirida na comunidade, os vírus foram implicados em 14% dos casos, com a utilização de técnicas convencionais, comparado com 56%, quando

usadas técnicas de PCR.³ O vírus Influenza A e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) são os agentes mais comumente implicados na pneumonia viral.² O vírus Influenza A é o vírus mais comumente implicado nos casos que ocorrem em idosos e responde por significativa morbidade e mortalidade nesta faixa etária.¹ Este vírus causa epidemias em todos os invernos e gera uma variedade de sintomas respiratórios, incluindo pneumonias, principalmente em idosos.² Diversos outros vírus são implicados como agentes de pneumonia, incluindo o adenovírus, vírus influenza B, parainfluenza 1, 2 e 3, rinovírus e coronavírus 229E e OC43.² Estes dois últimos sempre foram considerados como vírus de baixa virulência e de pouca relevância clínica. Com os avanços tecnológicos recentes, esses vírus têm sido reportados, comumente, como causa de epidemias e casos esporádicos de infecções adquiridas na comunidade, incluindo pneumonia.⁴ Essas podem levar a casos fatais, principalmente em pacientes imunossuprimidos e idosos.² A pneumonia por citomegalovírus está geralmente associada a pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles transplantados; entretanto, acredita-se, hoje,

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

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

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

Endereço para correspondência: Rua Arquias Cordeiro, 324, sala 306, Méier, CEP 20770-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 2281-9894.

E-mail: rogerio.bartholo@terra.com.br.

que esse vírus seja responsável por pneumonia em pacientes previamente hígidos que, por algum motivo, necessitem de ventilação mecânica.⁵

Desde 2001, vários vírus, nunca antes descritos, têm sido identificados. São eles: metapneumovírus humano (HMPV), a cepa H5N1 do vírus influenza, o bocavírus humano e três novos tipos de coronavírus (coronavírus associado a síndrome respiratória aguda grave (SARS), coronavírus HKU1 e coronavírus NL63).² Além destes, ainda temos a cepa H1N1 do vírus Influenza A, que recentemente provocou grande alarde na população mundial. Até o aparecimento da cepa H1N1, nenhum destes novos vírus identificados haviam gerado pandemia com pneumonias atípicas. Estes, principalmente o coronavírus responsável pela SARS e a cepa H5N1, que também provocaram alarde na ocasião do seu aparecimento, não causaram pandemia e ficaram restritos geograficamente.²

Os diversos vírus apresentam diferentes períodos de incubação. Entretanto, a maioria dos períodos de incubação descrita é incerta, com os dados existentes hoje, pela própria dificuldade de identificação dos casos.⁶

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos da pneumonia por vírus também levam ao aparecimento da constelação de sintomas presentes na pneumonia bacteriana, como tosse, dispnéia, expectoração e dor pleurítica. Sintomas não respiratórios predominam nos pacientes idosos, como queda do nível de consciência. Em um estudo, comparando achados da pneumonia bacteriana com aqueles encontrados na pneumonia viral, encontrou-se uma menor probabilidade de presença de dor pleurítica nos pacientes com pneumonia viral, assim como uma menor contagem leucocitária nestes pacientes (exceto nos pacientes com coronavírus, que leva a aumento dos leucócitos).⁷ Além do risco em si do próprio evento desencadeado pelo vírus, este também promove aderência bacteriana ao epitélio celular respiratório, levando a maior colonização bacteriana, facilitando o desenvolvimento de sepse. Foi observado que o Rinovírus aumenta a habilidade do estafilococcus aureus de se internalizar no pneumócito. Este mecanismo estaria relacionado à liberação de interleucina 6 e interleucina 8, induzida pelo vírus, e à expressão excessiva de moléculas de adesão intermoleculares.⁸

Diversos avanços devem ser buscados, nos próximos anos, relacionados a pneumonias por vírus. O primeiro passo é o contínuo monitoramento para identificação de novos vírus ou novas cepas de vírus já conhecidos, para evitar ou conter novas possíveis epidemias ou pandemias. A importância deste fato foi observada por todos, recentemente, com o aparecimento da cepa H1N1 do vírus influenza. Além deste monitoramento, os avanços devem ser concentrados em métodos de diagnóstico e opções de tratamento.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Os métodos de diagnóstico existentes hoje apresentam falhas. Mais de cinquenta por cento dos casos, em diversos estudos de pneumonia, permanecem sem diagnóstico etiológico firmado, resultando em prescrições de antibióticos contra germes bacterianos, de forma desnecessária.² É bastante claro, ainda hoje, que a identificação de um vírus como agente causal de pneumonia é altamente subestimada. Este fato se deve à ausência de métodos diagnósticos apropriados.² O benefício de formas de diagnóstico mais adequadas relaciona-se à identificação e ao estabelecimento de tratamentos mais indicados, como no caso de utilizar os inibidores da neuraminidases para tratamento do vírus influenza. Outros benefícios são: estabelecer controle adequado de infecções com a existência de proteções contra gotículas, estabelecer rapidamente um diagnóstico, reduzindo os custos na investigação destes pacientes, e, por último, estabelecer informações mais acuradas ao sistema de saúde.²

Diversas formas de coleta de material podem ser testadas para análise de vírus respiratórios. A lavagem nasal é a forma preferida em crianças, porém difícil de ser aplicada. O *swab* nasofaríngeo se mantém como uma forma aceitável de coleta de material. O lavado broncoalveolar é o exame que oferece o melhor material para análise coletada a partir do trato respiratório. Entretanto, este não é colhido de forma sistemática, principalmente nos pacientes imunocompetentes adultos.²

São quatro os métodos de identificação de vírus respiratórios disponíveis hoje. São eles: cultura viral, detecção rápida de antígeno, sorologia e métodos de amplificação de ácidos nucleicos.

Apesar da cultura ser o método padrão ouro, esta tem diversas limitações. Os resultados demoram em torno de 3-14 dias, dependendo do vírus, e geralmente este método requer técnicas específicas e caras. Os vírus geralmente são termolábeis e podem não sobreviver ao transporte.⁹ Além disso, um número considerável de vírus respiratórios, incluindo rinovírus, HMPV, os novos coronavírus e o bocavírus, cresce pobremente, ou simplesmente não cresce, em meios de cultura.²

A detecção rápida de antígenos identifica o vírus respiratório por imunofluorescência ou imunoensaio. Infelizmente, é requerida uma carga viral alta para gerar resultados positivos, o que muitas vezes não é conseguido na prática clínica. Além disso, não existem reagentes para alguns vírus, como o rinovírus, coronavírus e o bocavírus.¹⁰ Recentemente, métodos imunocromatográficos foram desenvolvidos para detecção de alguns vírus. É um método rápido e de amostra simples, mas a sua baixa sensibilidade tem restringido seu uso.¹¹

A análise sorológica tem demonstrado sucesso quando revela um aumento de IgM ou aumento de quatro vezes no nível de IgG vírus específico na análise pareada.¹²

O desenvolvimento de testes de amplificação de ácido nucléico aumentou, em muito, a habilidade de detectar vírus em amostras colhidas na prática clínica. Os testes de amplificação do ácido nucléico, particularmente a reação de cadeia de polimerase (PCR), combina aumento de sensibilidade e especificidade com resultados rápidos, comparados aos métodos convencionais. Apesar de, muitas vezes, ser difícil e complicado determinar o agente causal, pela grande quantidade de vírus possivelmente implicados, o uso de PCR *multiplex* tem facilitado, em muito, esta dificuldade. O PCR *multiplex* detecta, simultaneamente, um grande número de agentes virais, usando um teste simples e de bastante utilidade. Muitos destes são feitos por técnicas convencionais de PCR e outros por PCR em tempo real.¹³⁻¹⁵ Este último tem duas vantagens: a primeira é que o resultado é obtido no mesmo dia e a segunda é que a carga viral pode ser quantificada. A quantificação da carga viral é interessante para diferenciar colonização de infecção.¹⁶ A técnica de PCR *multiplex*, acoplada a microanálises fluídicas usando chips de DNA (oligonucleotídeos pontuados em slides ou chips), representa o avanço mais recente nas técnicas de diagnóstico das pneumonias virais, permitindo avaliar, tanto vírus como bactérias, em uma mesma amostra.¹⁷⁻¹⁹

A difusão destes testes, aliada ao aparecimento de novas técnicas para diagnóstico, é essencial para a melhor elucidação das pneumonias por vírus.

TRATAMENTO

Em relação ao tratamento, avanços devem ser tentados, já que, com a maior identificação dos vírus como agentes etiológicos, é importante que tenhamos opções de tratamento para estes. Hoje, apenas o vírus influenza e o vírus sincicial respiratório possuem opções de tratamento.⁹ No caso do influenza, as opções são a amantadina, para a prevenção apenas de influenza A, e o uso de inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir), para tratamento tanto de influenza A como B. No caso do vírus sincicial respiratório, a opção é a ribavirina.⁹ Desta forma, opções de tratamento são necessárias para os outros tipos de vírus.

Diversos avanços foram conseguidos na pneumonia viral nestes últimos anos, mas este século será de suma importância para a identificação de novos vírus, novos métodos de diagnóstico e novas formas de tratamento para esta forma de pneumonia.

A seguir faremos um breve comentário sobre a pandemia que assola, no momento, a população mundial. Assim como essa, o mundo já experimentou algumas outras epidemias que assustaram a comunidade mundial no século passado. Seguramente esta não será a última cepa viral que causará pânico na população mundial. De tempos em tempos, novos vírus entrarão em contato com o homem, levando a casos fatais e, possivelmente, a epidemias e pandemias. A monitorização e identificação precoce destes é um passo importante para a saúde pública mundial.

A NOVA CEPA H1N1 DO VÍRUS INFLUENZA

O vírus influenza suíno foi, pela primeira vez, isolado no homem em 1974. Este geralmente infecta porcos, mas ocasionalmente pode cruzar a barreira das espécies e infectar o homem. No final de março e início de abril de 2009, uma epidemia de influenza A H1N1 foi detectada no México, com casos subsequentes em diversos outros países.²⁰

A gripe sazonal pode ser causada por diferentes subtipos de influenza A. O subtipo H1N1 é o mais comum, tanto em porcos quanto em homens. O porco tem um papel importante na transmissão inter-espécie. O porco possui células que têm receptores, tanto para o vírus influenza humana quanto para o vírus influenza das aves. Nestas células, ocorre um rearranjo viral, quando esta é infectada por duas cepas diferentes. A pandemia de 2009 está sendo causada por um vírus H1N1 nunca antes detectado. Este tem um rearranjo quádruplo (duas cepas suínas, uma cepa humana e uma cepa de ave).²⁰

O vírus está presente nas secreções respiratórias dos indivíduos infectados. A transmissão se dá, preponderantemente, por meio de gotículas provindas de espirro e tosse.²⁰

O indivíduo é considerado infectado um dia antes do aparecimento dos sintomas até a resolução da febre, e é considerado infectante até sete dias após o início da doença. O período de incubação ainda não é bem estabelecido, mas acredita-se que seja entre um e sete dias.²⁰

Os sinais e sintomas são similares aqueles da gripe sazonal. Vômitos e diarreia, que não são comumente vistas na gripe sazonal, apareceram com frequência nesta pandemia. Crianças, idosos e pacientes imunossuprimidos podem apresentar sintomas atípicos. As complicações são similares aquelas da gripe sazonal. As principais são exacerbação de doenças de base, doença do trato respiratório superior e inferior, podendo gerar pneumonia, insuficiência respiratória e síndrome da angústia respiratória do adulto.²⁰

O teste para pesquisa do vírus influenza H1N1 deve ser considerado em todos os casos que apresentam doença respiratória febril aguda (febre acima de 37,7°C com um dos seguintes sintomas: rinorréia, congestão nasal, dor de garganta (ou tosse) ou, ainda, em pacientes com uma síndrome semelhante a sepse. A prioridade deve ser dada em pacientes que necessitem de hospitalização, ou naqueles com alto risco de complicações graves.²⁰

As amostras avaliadas para estabelecer o diagnóstico de Influenza H1N1 devem ser do trato respiratório superior. O teste recomendado é a transcriptase reversa em tempo real (RT)-PCR para influenza A, B, H1 e H3. A cepa responsável pela pandemia de 2009 é positiva para A e negativa para H1 e H3. A cultura pode ser solicitada, mas dificilmente ajudará em relação à conduta, já que esta demora para positivar. Estes são os dois

únicos métodos capazes de confirmar a infecção pelo influenza H1N1.²⁰

A cepa responsável pela pandemia atual parece ser sensível ao oseltamivir e ao zanamivir *in vitro*, e resistente a amantadina e rimantadina. A terapia deve ser iniciada o quanto antes, já que a evidência de benefício do uso de terapia antiviral, nos casos de gripe sazonal, é que esta seja iniciada nas primeiras 48 horas de doença. Caso o paciente ainda esteja mais do que levemente doente, deve ser iniciada a terapia, mesmo após 48 horas. Nos adultos, o tratamento com antivirais deve ser prescrito para todo doente que seja 'caso confirmado', 'provável' ou 'suspeito', e em todo paciente com risco aumentado de complicações. Dos dois antivirais contra a cepa responsável pela pandemia de 2009, o zanamivir é contraindicado em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A dose (10mg – 2 inalações de zanamivir de 12/12 horas ou 75mg de oseltamivir por via oral de 12/12 horas) e o tempo de tratamento (5 dias) é igual ao do influenza sazonal. Em grávidas, as duas drogas são classificadas como drogas C (drogas que não foram avaliadas quanto à segurança). Devem ser prescritas nos casos confirmado, provável ou suspeito, já que, nesses, o benefício ultrapassa o risco teórico para o feto.²¹

Nenhum estudo clínico confirmou benefício no uso da profilaxia para influenza A H1N1. Nos Estados Unidos da América, os pacientes que devem fazer uso de antiviral profilático são aqueles que tenham tido contato estreito com algum caso confirmado, provável ou suspeito, e que tenha risco aumentado de complicações. Também aqueles trabalhadores da área de saúde ou atendentes do serviço de saúde que não tenham feito uso adequado da proteção individual e que tenham tido contato com o caso confirmado, provável ou suspeito. A mesma indicação é válida para pacientes grávidas e crianças. Tanto o oseltamivir quanto o zanamivir podem ser utilizados.²¹

SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

A síndrome pulmonar por Hantavírus deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de uma doença viral com quadro clínico pulmonar infeccioso agudo.

A infecção por Hantavirus, causada por um grupo de vírus pertencentes à família Bunyaviridae, é uma zoonose estabelecida, com roedores murinos servindo como principal reservatório animal. Até hoje, só 460 casos foram relatados, nos EUA, e esses são principalmente devido a quatro espécies virais patogênicas: Black Creek Canal, New York, Bayou, e sin nombre, esta última sendo a mais comum. Outras espécies de hantavírus têm sido relatadas na Ásia e América do Sul. A infecção caracteristicamente se manifesta como uma de duas síndromes: uma doença pulmonar aguda, grave, que assim se manifesta na América, ou um quadro de febre hemorrágica acompanhada de síndrome renal, que ocorre nos pacientes asiáticos. Uma variante

mais discreta desta última, denominada nefropatia epidêmica, é vista na Europa. A taxa de mortalidade desta última é baixa (0,1%), em contraste com a síndrome pulmonar do Hantavirus, que leva a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50%.²² O primeiro surto no Brasil da síndrome pulmonar por hantavírus foi descrito em Juquitiba (SP), em 1993. Desde então, têm sido descritos novos casos, especialmente nos estados do sul e sudeste do país.²³

Os roedores são hospedeiros naturais para hantavírus e não exibem a doença. A transmissão pode ocorrer de 3 modos: a inalação de materiais ressecados contaminados por excrementos dos roedores (forma mais comum), a contaminação direta da pele ou conjuntiva lesadas, ou a ingestão de água ou alimentos contaminados.²² Logo após o vírus penetrar no hospedeiro, através da rota inalatória, este invade o endotélio capilar pulmonar e ativa o sistema imune, causando liberação de quimiocinas que atraem células CD8 até a vizinhança. Essas células liberam então citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa e interferon gama, que são os maiores mediadores do processo patogênico.²⁴ Essas citocinas aumentam a permeabilidade capilar pulmonar, levando a lesão capilar e edema pulmonar não cardiogênico, e, finalmente, hemoconcentração e depressão miocárdica.²⁵

Os pacientes acometidos pela síndrome pulmonar do Hantavirus usualmente são do sexo masculino, jovens e saudáveis. Tipicamente, ocorre uma fase prodômica de febre, mialgias, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, logo seguida por tosse e dificuldade respiratória, devido ao desenvolvimento do edema pulmonar não cardiogênico. Quase todos os pacientes tiveram um curso grave, requerendo entubação endotraqueal e ventilação mecânica.²⁴ Por outro lado, a febre hemorrágica com síndrome renal se apresenta com hemorragias e insuficiência renal sem comprometimento pulmonar. Ambas as síndromes clínicas são caracteristicamente marcadas por trombocitopenia (a partir da destruição de plaquetas), hematócrito elevado (a partir da lesão capilar), leucocitose com um desvio para a esquerda e presença de imunoblastos circulantes.²⁴

A radiografia de tórax usualmente evidencia edema intersticial pulmonar, e a tomografia de tórax de alta resolução mostra opacidades em vidro fosco bilaterais, nas regiões pulmonares médias e inferiores, com septos interlobulares espessados e espessamento das paredes brônquicas.²⁵

O diagnóstico é feito pela demonstração da presença, no soro, de anticorpos IgM para Hantavirus. A análise da reação em cadeia da polimerase (PCR) pode também ser utilizada para propósitos diagnósticos.²⁵

A terapia é principalmente de suporte, com cuidados intensivos, suporte ventilatório e reposição de volume cuidadosa e uso precoce de inotrópicos.²⁶ Esse suporte deve ser dado até que o sistema imunológico

co do paciente elimine o vírus. Se bem que ribavirina como tratamento antiviral tenha sido usado no passado, recentes estudos têm mostrado benefícios discutíveis.^{25,27} Esta entidade deve ser considerada no diag-

nóstico diferencial quando os pacientes apresentam uma possível exposição epidemiológica e sintomas relacionados com este quadro, pois a gravidade da situação deve merecer uma terapia intensiva precoce.²⁵

REFERÊNCIAS

1. Falsey AR. Community-Acquired Viral Pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23:535-52.
2. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral Pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:143-47.
3. Templeton KE, Scheltinga SA, Van den Eeden WC. Improved diagnosis of the etiology of community acquired pneumonia with real time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345-51.
4. Hayden, FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17-31.
5. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:1-7.
6. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
7. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA. Incidence and characteristics of viral community acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006;11:351-59.
8. Parienti JJ, Carrat F. Viral pneumonia and respiratory sepsis: association, causation or it depends? *Crit Care Med* 2007;35(2):639-40.
9. Falsey AR, Hennesey PA, Formica MA. Respiratory Syncytial virus infection in the elderly and high risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
10. Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory virus in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. *J Med Virol* 2005;75:336-47.
11. Fujimoto T, Okafugi T. Evaluation of a beside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples by comparison to virus isolation, PCR and real time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:5489-92.
12. De Roux A, Marcos MA, Garcia E. Viral community acquired pneumonia in non-immunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
13. Mahony JB. Detection of respiratory virus by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:716-47.
14. Britain-Long R, Nord S, Olofsson F. Multiplex real time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol* 2008;41:53-6.
15. Lam WY, Yeung ACM, Tang JW. Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory virus. *J Clin Microbiol* 2007;45:3631-40.
16. Percivale E, Rovida F, Piralla A. Rapid typing, subtyping and RNA quantification of influenza vírus type A strains in respiratory secretions. *New Microbiol* 2008;31:319-27.
17. Mahony J, Chong S, Merante F. Development of a respiratory virus panel test for the detection of twenty human respiratory virus by using multiplex PCR and a fluid microbead based assay. *J Clin Microbiol* 2007;45:2965-70.
18. Pabbaraju K, Tokaryk KL, Wong S. Comparison of Luminex respiratory viral panel with in-house nucleic acid amplification test for diagnosis of respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:3056-62.
19. Brunstein JD, Cline CL, Mckinney S. Evidence from multiplex molecular assays for complex multipathogen interactions in acute respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:97-102.
20. Thorner AR. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of swine H1N1 influenza A. *Up To Date* 2009.
21. Thorner AR. Treatment and prevention of swine H1N1 influenza. *Up To Date* 2009.
22. Kasturi KS, Bhaskaran A, Murthy VL, Ahsan A. The pursuer pursued. *Am J Med* 2008; 121(3): 190-2.
23. Pincelli MP, Carvalho CRC, Figueiredo LTM, Junior ADO, Soares ALB, Barbas CSB. Forma grave da síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus tratada com pressurização positiva por máscara facial. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3): 264-9.
24. Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection:Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Ann Rev Med* 1999; 50: 531-5.
25. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1224-31.
26. Light RB. Plagues in the ICU: A brief history of community-acquired pneumonia epidemic and endemic transmissible infections leading to intensive care admission. *Crit Care Clin* 2009;25: 67-81.
27. Nicolasora N, Kaul DR. Infections diseases emergencies. *Med Clin N Am* 2008; 92:427-441.

Artigo original

Antibióticos por via inalatória – uma opção para prevenção e tratamento das pneumonias.

Inhalatory antibiotics - an option for prevention and treatment of pneumonias.

João Mariné¹.

RESUMO

O tratamento das pneumonias hospitalares ou associadas à ventilação mecânica representa, ainda hoje, um grande desafio, seja pela presença de bactérias resistentes, pela concentração inadequada de antibióticos no tecido pulmonar e pelos efeitos colaterais dos antibióticos utilizados. Este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão da literatura em relação à possibilidade da utilização de antibióticos, por via inalatória, na prevenção e no tratamento destas pneumonias. Apesar do pequeno número de trabalhos e de pacientes avaliados, existem evidências que nos permitem recomendar o uso desta via como alternativa de tratamento para estas pneumonias.

Descritores: Antibiótico inalado, pneumonia hospitalar, pneumonia associada à ventilação mecânica.

ABSTRACT

The treatment of nosocomial pneumonia or ventilation-associated pneumonia is a challenge, by the presence of resistant bacteria, the inadequate concentration of antibiotics in the pulmonary tissue and the side effects of the used antibiotics. This study aims a review of the literature in relationship to the use of inhalatory antibiotics in the prevention and treatment of pneumonia. Despite few trials and patients evaluated there are evidence that permits to indicate the use of inhalatory antibiotics as a alternative to the treatment of this group of pneumonias.

Keywords: Inhaled antibiotic, nosocomial pneumonia, ventilation associated pneumonia.

INTRODUÇÃO

O tratamento das pneumonias hospitalares, em certas ocasiões, apresenta algumas dificuldades, por vezes relacionadas com o mau rendimento dos métodos diagnósticos na tentativa de identificação do agente causador da infecção. Isto gera a necessidade da instituição de esquemas antibióticos empíricos de tratamento, ou, em outras situações, o desenvolvimento de resistência, pelo uso indiscriminado dos antibióticos, e sua má concentração a nível pulmonar quando administrados sistemicamente, notadamente drogas frequentemente usadas, como betalactâmicos, aminoglicosídeos e vancomicina.¹⁻³

A administração de drogas por via inalatória constitui o fundamento do tratamento de doenças brônquicas e pulmonares, como asma e doenças pulmonares obstrutivas crônicas.^{4,5} As orientações atuais reforçam

a necessidade da instituição do tratamento por via inalatória, tendo em vista maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais. Baseados nos bons resultados obtidos com o uso de antibióticos inalados, em pacientes portadores de fibrose cística e de bronquiectasias⁶⁻¹² e, mais recentemente, em pacientes portadores de traqueobronquite nosocomial,^{13,14} tem havido grande interesse no desenvolvimento de esquemas de tratamento e no aperfeiçoamento de métodos de liberação de medicações, na prevenção e no tratamento de pneumonias hospitalares e associadas a ventilação mecânica.^{15,16}

A maior experiência acumulada no uso de antibióticos inalados é com o grupo de aminoglicosídeos, principalmente nos pacientes portadores de fibrose cística, com a finalidade de erradicar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e, assim, prevenir pos-

1. Médico responsável pelo Serviço de Pneumologia do Hospital do Andaraí.

Endereço para correspondência: João Mariné. Hospital do Andaraí, Serviço de Pneumologia, Unidade de Pacientes Internados, Rua Leopoldo, 280, 7º andar, Andaraí, CEP 22041-170, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 2575-7092.

síveis infecções, frequentes neste grupo de pacientes. Mais recentemente, o uso de derivados da polimixina B, abandonado durante muito tempo pelos efeitos colaterais graves, tem despertado grande interesse de pesquisadores pela ação importante contra bactérias multi-drogas resistentes, como o próprio *Pseudomonas* e *Acinetobacter baumannii* e pela demonstração de menor toxicidade renal do que relatada em trabalhos mais antigos.¹⁷⁻²⁰

Embora existam trabalhos demonstrando a efetividade da ação de antibióticos liberados através de dispositivos manuais inalatórios com pó seco (*dry powder*), em pacientes com fibrose cística²¹ e com pneumonias, seja na prevenção ou no tratamento, recomenda-se o uso de nebulizadores, já que a quantidade de medicação inalada é quatro vezes maior com o uso de nebulizadores do que com outros dispositivos manuais.²² Uma parte considerável dos pacientes candidatos a receber medicação por via inalatória está sob ventilação mecânica, e existe um número muito grande de fatores que interferem na quantidade de deposição de medicação no trato respiratório inferior que necessitam ser controlados. Estes fatores e a melhor maneira de administrar medicações por via inalatória foram objetos de recente e exaustiva revisão publicada por Dhand, em 2008.¹⁵

PREVENÇÃO

O desenvolvimento de medidas profiláticas de pneumonias, em pacientes internados, continua sendo objeto de pesquisas. As recomendações atuais permanecem sendo: manter a cabeceira dos leitos elevada, evitar o uso de sedativos, manter um controle severo da glicemia e intensificar as medidas habituais de controle de infecção. Apesar destas medidas, quase 30% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica desenvolvem pneumonia.²³ Uma medida efetiva de prevenção teria um enorme impacto no desenvolvimento destas pneumonias. Os primeiros trabalhos que estudaram o uso de antibióticos na prevenção das pneumonias usaram, principalmente, instilação de medicação através de tubos endotraqueais.^{24,25} Foram estudos pequenos, com resultados discordantes, além de mostrarem desenvolvimento de resistência em um número considerável de pacientes que usaram aminoglicosídeos. Os trabalhos realizados nos anos 70 e 80 do século passado²⁶⁻²⁸ não mostraram redução estatisticamente significativa nas taxas de ocorrência de pneumonia hospitalar e um deles²⁸ relatou aumento da mortalidade devido a pneumonia, no grupo tratado com antibióticos aerossolizados, e emergência de organismos atípicos, causando pneumonia hospitalar. Todos estes fatos fizeram com que a pesquisa e o uso de antibióticos por aerossol para prevenção de pneumonias ficasse abandonado por mais de 10 anos.

Os maus resultados destes estudos se deveram a vários fatores: as técnicas de diagnóstico de pneumonia, na época, não eram ainda bem desen-

volvidas e não havia o uso de culturas quantitativas; alguns estudos usavam antibióticos instilados nos tubos traqueais, e não aerossolizados, o que criava uma distribuição irregular nos pulmões; todos os pacientes incluídos nos estudos eram de Unidades de Terapia Intensiva e independente do risco para o desenvolvimento de pneumonia, todos os pacientes usaram antibióticos durante todo o período de permanência na Unidade de Terapia Intensiva. Estes últimos fatores foram responsáveis pelo aumento da resistência bacteriana que se observou nestes trabalhos.

Os estudos mais recentes na prevenção de pneumonias tiveram como base a limitação dos pacientes de alto risco para o desenvolvimento de pneumonias e a limitação da duração do tratamento.²⁹⁻³¹ Estes estudos mostraram que a limitação da profilaxia diminuiu, de modo significativo, a incidência de pneumonias, sem o aparecimento de doença provocada por germes atípicos ou o desenvolvimento de resistência bacteriana.

TRATAMENTO

Os resultados do tratamento das pneumonias hospitalares ou associadas a ventilação mecânica mostram 75% de resultados favoráveis, com todo o espectro de antibióticos disponíveis. As taxas de cura, quando se trata de infecção provocada por bactérias multiresistentes, como *P. aeruginosa* ou *S. aureus*, são em torno de 50%.

Os trabalhos envolvendo o tratamento de pacientes com pneumonia hospitalar usando antibióticos aerossolizados são raros e envolvem um número pequeno de pacientes, quando comparados com os trabalhos relacionados à prevenção.

Os antibióticos mais frequentemente utilizados nos estudos publicados são os do grupo dos aminoglicosídeos e do grupo das polimixinas, principalmente da colistina, que foi abandonada durante muito tempo devidos aos seus efeitos colaterais.

Aminoglicosídeos

Em uma revisão realizada por Wood³, seis dos sete trabalhos revisados, que utilizaram aminoglicosídeos em aerossol ou instilados em tubos traqueais, mostraram resultados positivos no tratamento de pneumonias hospitalares. O trabalho que incluía o maior número de pacientes³² mostrou que houve melhores resultados nos pacientes que utilizaram antibióticos sistêmicos associados aos instilados em tubos endotraqueais.

Mesmo em pacientes imunocomprometidos, como os portadores de doença neoplásica maligna, tem-se obtido sucesso no tratamento de pneumonias associadas a ventilação mecânica, provocadas por bactérias Gram-negativas com o uso de aminoglicosídeos inalados.³³

Colistina

A colistina é um antibiótico do grupo das polimixinas, que são um grupo muito eficiente no tratamento da maioria das infecções provocadas por bactérias Gram negativas, e tem sido usada, atualmente, no tratamento de infecções por *Pseudomonas* e por *Acinetobacter*-multidroga resistentes, apesar dos efeitos colaterais, principalmente relacionados a nefro e neurotoxicidade.

A maior limitação dos trabalhos que utilizaram colistina como antibiótico aerossolizado é o pequeno número de pacientes avaliados.^{34,35} O trabalho com o maior número de pacientes, 71³⁶, mostrou erradicação microbiológica, tanto de *Pseudomonas* quanto de *Acinetobacter*, em cerca de 92% dos pacientes, mas os resultados são discutíveis, já que cerca de um terço dos pacientes não apresentavam pneumonia e sim colonização de vias aéreas.

Tem sido utilizada colistina inalada no tratamento de pneumonias em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes HIV-positivos, existem relatos de bons resultados no tratamento de pneumonias provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*.^{37,38}

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
2. Ioannidou E, Siempos I, Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:1216-26.
3. Wood G, Swanson J. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drugs* 2007;67(6):903-14.
4. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
5. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2008 in www.ginasthma.org.
6. McCoy K, Quittner A, Oermann C, Gibson R, Rtsch-Bogart G, Montgomery B. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921-8.
7. Rubin B. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2008;21:71-6.
8. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiratory Medicine* 1999;93(7):476-80.
9. De Lima LS, Bogossian M. Clinical response to inhalation and oral antibiotics in patients with bronchiectasis. *Rev Assoc Med Bras* 1999;45(3):229-36.
10. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005;127:1420-6.
11. Barker A, Couch L, Fiel S, Gotfried M, Ilowite J, Meyer K, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:481-5.
12. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin-suitable for childhood bronchiectasis. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;295:113-9.

Outros antibióticos

Outros antibióticos também foram utilizados em trabalhos clínicos, para verificar a efetividade do uso de beta-lactâmicos aerossolizados,³⁹ com bons resultados quando associados ao uso sistêmico de cefotaxime e ceftazidime.

Existem trabalhos que utilizaram vancomicina por aerossol para erradicação de colonização por *S. aureus* multiresistente,⁴⁰ mas não existem descrições do uso de vancomicina no tratamento por via inalatória.

CONCLUSÕES

Apesar do pequeno número de trabalhos e de pacientes tratados, o uso de antibióticos por via inalatória é recomendado pela última publicação da ATS/IDSA.¹ A recomendação das sociedades pneumológicas é em relação ao desenvolvimento de trabalhos que incluam um maior número de pacientes e melhores desenhos metodológicos, para que se possa, definitivamente, recomendar o uso rotineiro de antibióticos por via inalatória, como parte do tratamento de pneumonias hospitalares ou associadas a ventilação mecânica.

13. Nseir S, Ader F, Marquette C. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(2):148-53.
14. Palmer L, Smaldone G, Chen J, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2008;36(7):2008-13.
15. Dhand R, Guntur V. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008;29:277-96.
16. Miller D, Amin M, Palmer L, Shah A, Smaldone G. Aerosol delivery and modern ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1205-9.
17. Falagas M, Kasiakou S, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infectious in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clinical Medicine e Research* 2006;4(2):138-46.
18. Falagas M, Kasiakou S. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection* 2007;35(1):3-10.
19. Michalopoulos A, Falagas M. Colistin and polymyxin b in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24(2):377-91.
20. Falagas M, Siempos I, Rafailidis P, Korbila I, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series. *Respir Med* 2009;103(5):707-13.
21. Labiris N, Holbrook A, Chrystyn H, Macleod S, Newhouse M. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1711-6.
22. Smaldone G. Aerosolized bronchodilators in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1029-30.
23. Croce M, Tolley E, Fabian T. A formula for prediction of posttraumatic pneumonia based on early anatomic and physiologic parameters. *J Trauma* 2003;54:724-30.
24. Klastersky J, Huysmans E, Weerts D, Hensgens C, Daneau D. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: a double-blind study. *Chest* 1974;65:650-4.
25. Klastersky J, Hensgens C, Noterman J, Mouawad E, Meunier-Car-

- pentier F. Endotracheal antibiotics for the prevention of tracheo-bronchial infections in tracheostomized unconscious patients. A comparative study of gentamicin and amikacin-polymyxin B combination. *Chest* 1975;68:302-6.
26. Greenfield S, Teres D, Bushnell L, Hedley-White J, Feingold D. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest* 1975;55:514-9.
 27. Klick J, du Moulin G, Hedley-White J, Teres D, Bushnell L, Feingold D. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest* 1973;52:2935-40.
 28. Feeley T, du Moulin G, Hedley-White J, Bushnell J, Gilbert J, Feingold D. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975;293:471-5.
 29. Lode H, Hoffken G, Kemmerich B, Schaberg T. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. *Intensive Care Med* 1992;18(suppl 1):24-7.
 30. Rouby J, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas M, Bodin L, Jarlier V et al. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1994;20:187-92.
 31. Wood G, Boucher B, Croce M, Hanes S, Herring V, Fabian T. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:972-82.
 32. Klastersky J, Carpentier-Meunier F, Kahan-Coppens I, Thys J. Endotracheally administered antibiotics for gram negative bronchopneumonia. *Chest* 1979;75:586-91.
 33. Ghannam D, Rodriguez G, Raad I, Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia; safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(3):253-9.
 34. Pines A, Raafat H, Plucinski K. Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. *BMJ* 1967;2:543-5.
 35. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulos S, Mastora Z, Falagas M. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008;102(3):407-12.
 36. Berlana D, Llop J, Fort E, Badia M, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple drug resistant gram negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:39-47.
 37. Zylberbeg H, Vargaftig J, Barbieux C, Pertuiset N, Rothschild C, Viard J. Prolonged efficacy of secondary prophylaxis with colistin aerosols for respiratory infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:641-3.
 38. Green S, Nathwani D, Gourlay Y, McMenemy J, Goldberg D, Kennedy D. Nebulized colistin (polymyxin E) for AIDS-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Int J STD AIDS* 1992;3:130-1.
 39. Stoutenbeek C, Saene H, Miranda D, Zandstra D, Langrehrd D. Nosocomial gram negative pneumonia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1986;12:419-23.
 40. Solis A, Brown D, Hughes J, van Saene H, Heave D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatric Pulmonol* 2003;36:189-95.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

A Pulmão RJ, ISSN 1415-4315, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados LILACS da BIREME e na Excerpta Medica, distribuída a todos os sócios da SOPTERJ e demais Sociedades Regionais de Pneumologia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Os textos, em português, devem ser encaminhados por e-mail para <pulmaorj@gmail.com>, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, digitados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo *Arial*, margens de 2,5 cm e numeração desde a primeira página. Textos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

CATEGORIAS E FORMA DOS TEXTOS

Artigos originais

Devem descrever uma investigação original com um texto que não deve ultrapassar 20 páginas. Toda abreviatura utilizada, na primeira vez em que for empregada no texto, deve aparecer entre parênteses em seguida à sua definição. As unidades de medidas devem seguir o sistema internacional. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

Página de título (página 1)

A página de título, numerada como página 1, deve conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres em português e inglês e apenas com a primeira letra maiúscula) e um *running title* (título resumido não excedendo 50 caracteres e também com apenas a primeira letra maiúscula). A seguir devem ser colocados os nomes dos autores (obedecendo aos critérios para autoria), com seus números sobrescritos, listados abaixo com suas respectivas afiliações. Deve constar também o local de realização, conflito de interesses e órgão financiador da pesquisa, se houver. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (com o código de área) e o e-mail.

Resumo (página 2)

Resumo em português, de forma estruturada, com

introdução, metodologia, resultados e conclusão, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (*Ann Intern Med* 1987;106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página, listar o máximo de seis *descritores* (palavras-chaves), não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com os descritores em saúde ou *Medical Subjects Headings (Mesh)*. Consulte os termos em <<http://decs.bvs.br/>>.

Abstract (página 3)

Esta folha deve conter a versão em inglês do resumo do trabalho dividido da mesma forma, no caso, *Introduction, Methodology, Results e Conclusion*, além das *key words* de acordo com *Mesh*. Consulte <www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto (a partir da página 4)

O texto deve ser disposto na seguinte ordem: Introdução: curta e incluindo o objetivo do trabalho. Metodologia: incluindo o desenho do estudo, definições, considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e a análise estatística utilizados.

Resultados: numa seqüência lógica, sem necessidade de repetir os dados de tabelas e gráficos, mas enfatizando ou resumindo os dados importantes.

Discussão: destaque para os dados importantes, correlacionando-os aos conhecimentos já estabelecidos. Comente as limitações e méritos do estudo e conclua com recomendações.

Agradecimentos: se houver

Referências: recomendamos o sistema seqüencial, onde as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final. O número de cada citação deve aparecer sobrescrito em fonte do mesmo tamanho que o restante do texto (*Arial* 12), sem parênteses e após pontuação, se houver. As regras para as referências devem seguir o "Estilo Vancouver", conforme definidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med* 1997; 126:36-47). Evitar incluir material não publicado e comunicações pessoais; se absolutamente necessárias, descrever no corpo do texto. O formato geral consiste no último sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra maiúscula, espaço, iniciais dos prenomes em letras maiúsculas (sem espaço entre elas). Quando houver mais de um autor, seus nomes são separados por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de *et al.* O(s) nome(s) do(s) autor(es) são seguidos de: ponto, do título do trabalho, ponto, do nome do periódico (com sua abreviação padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico) seguido do ano da publicação, ponto e vírgula, do volume, dois pontos (caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos), do número da

primeira página e da última, separados por um hífen, omitindo os dígitos duplicados. Exemplo: Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52. Atente ao uso do espaço, demonstrado na referência acima. Outros exemplos, incluindo livros, capítulos de livros, trabalhos em congressos ou conferências, publicações em meios eletrônicos, entre outras, podem ser vistos em <www.icmje.org> ou <http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html> ou *JAMA* 1993;269:2282-6.

Tabelas, gráficos, desenhos e fotografias:

Devem ser enviados em páginas ou arquivos separados, tendo no corpo do texto sua referência de entrada (título e/ou legenda, numeradas em algarismos arábicos). As tabelas podem vir em formato Excel ou Word: fonte *Arial* tamanho 9, títulos e dados com apenas a primeira letra maiúscula. Os gráficos e desenhos em formato tiff ou jpg, de preferência com qualidade superior a 150 dpi. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso.

Revisões, atualizações e como eu faço.

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial, mas também poderão ser consideradas para publicação, se de grande interesse. O texto deve ter no máximo 25 páginas, 4 figuras ou gráficos e 50 referências. A formatação da folha de título, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Resumo e abstract são obrigatórios e com o máximo de 150 palavras.

Relato de casos, diagnóstico por imagem, endoscópicos, métodos gráficos ou patológicos.

Devem conter um máximo de 5 páginas, 4 ilustrações, 5 autores e 15 referências. A formatação da folha de título, do resumo, do *abstract*, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Entretanto o resumo, e portanto o *abstract*, não deve ultrapassar 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras-chaves. Consentimentos para descrição do caso e uso de imagens devem ser obtidos.

Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no *Pulmão RJ* ou referentes a algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas, que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas

e o número máximo de 5 referências. As respostas dos autores, quando pertinentes, devem obedecer às mesmas regras.

Outras contribuições

Resumo crítico a artigos ou resumos publicados em outros meios, livros ou *sites*, opiniões, publicações em duplicata ou secundárias (artigos publicados em outra revista, especialmente se em outro idioma), entre outras contribuições, serão avaliadas pelo Conselho Editorial. Quando necessário ou se solicitadas, uma cópia do artigo original, bem como uma autorização do Editor da revista, devem acompanhar o material enviado para publicação.

AVALIAÇÕES DOS ARTIGOS

Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por pelo menos dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos. Um especialista no assunto pode ser sugerido pelos autores para a revisão. O parecer final será sempre do Conselho Editorial. Os dados e as interpretações contidos no manuscrito não serão retidos, copiados, publicados ou utilizados sem a permissão dos autores. No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de 15 dias. As provas tipográficas serão realizadas pela Redação, caso os autores não indiquem o contrário. Uma vez que o artigo seja aceito pelo Conselho Editorial, os autores devem enviar uma carta, assinada por **todos** os autores, transferindo os direitos autorais do texto (indicar o título do trabalho) para a SOPTERJ e assinalando de forma clara sua categoria (exemplo: artigo original, relato de caso, etc.). Os autores devem informar ainda que não estão submetendo o artigo a outro periódico e que o mesmo não foi publicado anteriormente, no todo ou em parte. Em caso de publicação semelhante, enviar cópia do artigo e informações sobre o local e o andamento do processo da outra publicação. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores. Os autores receberão uma cópia da revista e seu artigo em formato eletrônico (*.pdf). Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Entre em contato conosco por e-mail em caso de dúvidas sobre qualquer um destes pontos.

Os textos devem ser encaminhados, por correio ou e-mail, para:

Agnaldo José Lopes

Editor da revista

Rua da Lapa, 120, salas 301/302, Centro, CEP: 20021-180, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

e-mail: pulmãorj@gmail.com

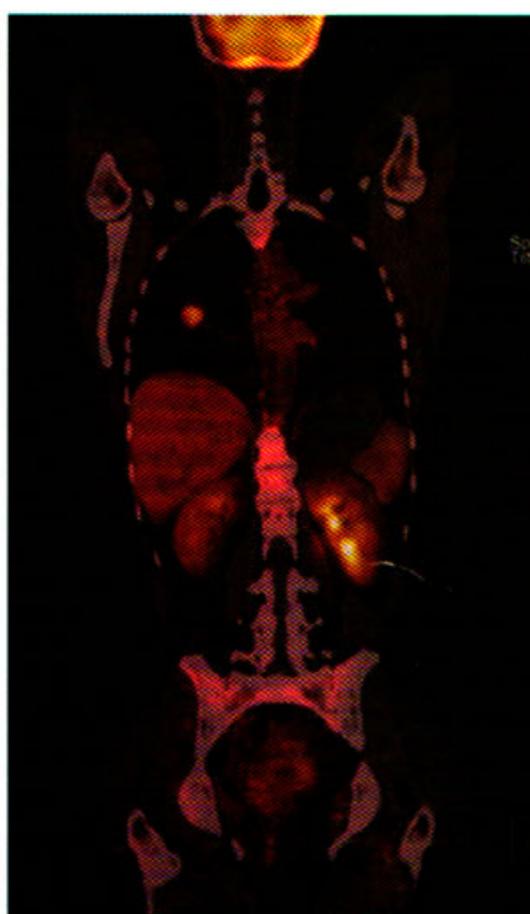
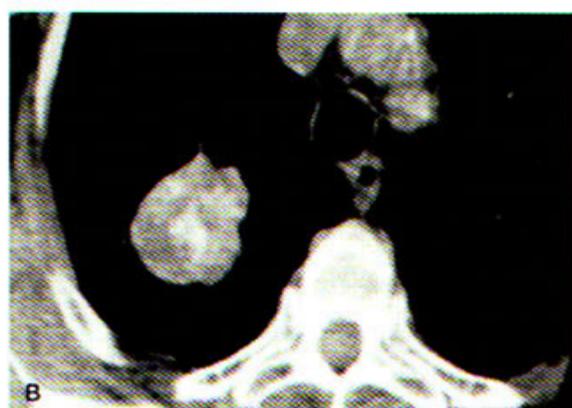
CURSOS PRÉ-CONGRESSO

Data: 23/09/2009

Coordenação Geral: Dr. Luiz Paulo Loivos

Tema	Coordenação	Horário (h)	Local
Tuberculose	Prof. Marcus Conde	08:00 - 12:00	CBC
Cirurgia Torácica - Emergências Torácicas	Dr. Fernando David	14:00 - 18:00	CBC
Apnéia do Sono	Dr. Flávio Magalhães	08:00 - 12:00	CBC
Espirometria e Ergoespirometria	Prof. Ricardo M. Dias	08:30 - 17:00	HUGG
Imagem	Prof. Domenico Capone e Rosana Rodrigues	14:00 - 18:00	CBC
Pneumopediatria	Prof. Clemax C. Sant'Anna e Ana Alice Ibiapina	08:00 - 13:00	CBC
Câncer de Pulmão	Dr. Mauro Zamboni	14:00 - 18:00	CBC

Temas de Atualização no Câncer do Pulmão



No Curso Pré-Congresso de Câncer do Pulmão, serão realizadas palestras e debates com a participação de especialistas no assunto e, na oportunidade, será feito o lançamento da edição especial da Revista Pulmão RJ cuja temática é exclusivamente dedicada ao câncer de pulmão.



Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome: _____

Sexo: M F

Data de nascimento: ___/___/___

Endereço residencial: _____

Bairro: _____

CEP: _____

Cidade: _____

UF: _____

DDD: _____

Tel.: _____

Fax: _____

Local de trabalho: _____

Endereço profissional: _____

Bairro: _____

CEP: _____

Cidade: _____

UF: _____

DDD: _____

Tel.: _____

Endereço p/ correspondência: Residencial Profissional CRM _____

UF: _____

Endereço eletrônico: _____

Formação

Nome da Instituição: _____

Ano: _____

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano de conclusão
Residência médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

Profissionalização

• Tem título de especialista na SBPT? Sim Não Ano: _____

• Especialidade em exercício:

Pneumologia Cirurgia Torácica Outra _____

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: _____

Cargo: _____

Área de pesquisa: _____

Há interesse em vinculação a algum Departamento ou Comissão da SOPTERJ?

Sim

Não

Quais? _____

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___



XII Congresso Médico de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro



TAXAS DE INSCRIÇÃO

CONGRESSO	Até 15/08/2009	No Local
Sócios da Sopterj	R\$ 90,00	R\$ 110,00
Médicos não sócios e sócios não quites	R\$ 280,00	R\$ 330,00
Médicos em Pós-graduação (residentes, especializandos, doutorandos)	R\$ 170,00	R\$ 200,00
Acadêmicos de Medicina	R\$ 120,00	R\$ 120,00

CURSOS PRÉ-CONGRESSO	Até 15/08/2009	No Local
Sócios da Sopterj	Gratuito	Gratuito
Médicos não sócios e sócios não quites	R\$ 70,00	R\$ 80,00
Médicos em Pós-graduação (residentes, especializandos, doutorandos)	R\$ 60,00	R\$ 70,00
Acadêmicos de Medicina	R\$ 50,00	R\$ 60,00
Participante não inscrito no congresso	R\$ 125,00	R\$ 150,00

Confira a programação científica no site
www.metodoeventosrio.com.br/sopterj

23 a 26 de Setembro de 2009

Centro de Convenções do CBC - Rio de Janeiro

Inscrições e Informações:

www.metodoeventosrio.com.br/sopterj

PNEUMO RIO



**XII Congresso Médico de Pneumologia
e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro**



SECRETARIA EXECUTIVA: MÉTODO EVENTOS

pneumo2009@metodoeventosrio.com.br

Tel.: (55 21) 2548-5141 • Fax: (55 21) 2545 -7863

Unimed 
Rio

