

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**ANTÍGENOS URINÁRIOS NO DIAGNÓSTICO DE**  
**PNEUMONIA PNEUMOCÓCICA ADQUIRIDA NA**  
**COMUNIDADE EM ADULTOS HOSPITALIZADOS -**  
**ESTUDO DA ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E FATORES PROGNÓSTICOS**

**Dissertação**

**Fabio Figueiró Tavares**

**Orientadores:           José da Silva Moreira**  
**José Wellington Alves dos Santos**

**Porto Alegre – RS**  
**2006**

**T231a**      **Tavares, Fabio Figueiró**  
*Antígenos urinários no diagnóstico da pneumonia  
pneumocócica adquirida na comunidade em adultos  
hospitalizados : estudo da etiologia, epidemiologia e fatores  
prognósticos / por Fabio Figueiró Tavares. – 2006.  
ix, 54 p. ; 30 cm.*

*Orientador: José da Silva Moreira*

*Co-Orientador: José Alves Wellington dos Santos*

*Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, RS, 2006*

*1. Medicina 2. Pneumologia 3. Pneumonia  
4. Diagnóstico 5. Antígenos urinários 6. Pnemococos  
I. Moreira, José da Silva II. Santos, José Alves  
Wellington dos III. Título.*

**CDU 616.24-002**

***DEDICATÓRIA***

*Dedico este trabalho a todos aqueles que, de alguma forma acreditam na evolução humana e na busca do conhecimento como ferramenta para levar mais conforto e bem-estar às pessoas*

## **AGRADECIMENTOS**

Sou muito grato aos meus orientadores:

ao Dr. José da Silva Moreira, pela atenção, cordialidade, competência e brilhantismo com que desempenha seu papel à frente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia;

ao Dr. José Wellington Alves dos Santos, pessoa de minha grande estima e admiração, na qual exemplo de disciplina e dedicação serviram de modelo para minha formação profissional. Sua incansável luta, perseverança e entrega às atividades acadêmicas, foram meu maior estímulo para ingressar no programa de mestrado.

Agradeço aos meus pais e minhas irmãs; família que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida, na qual o estímulo, carinho e amor estabeleceram bases sólidas para alcançar meus ideais.

Agradeço ao Dr. Alexandre Giacomini e ao Dr Gustavo U Rodrigues, pessoas sem as quais não seria possível a realização deste trabalho pelo valioso apoio logístico prestado a mim durante estes anos de estada em Porto Alegre.

À Dra Rubia do Nascimento, companheira de todas as horas, cujo profissionalismo, tenacidade e ânsia de crescimento intelectual, influenciaram e motivaram a busca de novos desafios. Seu exemplo e apoio foram imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

À Dra. Roseane Marchiori, moldadora de minha formação, a qual o conhecimento a mim transmitido durante formação como pneumologista, propiciou base sólida para seguir meu caminho profissional e acadêmico.

Ao Dr Gustavo Michel pelo imprescindível apoio, tanto na elaboração como no andamento desse projeto, o qual tornou possível a realização do mesmo.

Aos médicos contratados, médicos residentes, monitores, alunos e funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria, pela dedicação, empenho e pela qualidade do auxílio prestado estes anos, que possibilitaram a conclusão deste trabalho.

## SUMÁRIO

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Lista de Tabelas .....               | v    |
| Lista de Imagens.....                | vi   |
| Lista de Siglas e Abreviaturas ..... | vii  |
| Resumo .....                         | viii |
| Abstract .....                       | ix   |
| Introdução .....                     | 1    |
| Objetivos                            |      |
| a. Principal .....                   | 8    |
| b. Secundários .....                 | 8    |
| Material e Métodos .....             | 9    |
| Resultados .....                     | 15   |
| Discussão .....                      | 25   |
| Conclusões .....                     | 36   |
| Referências Bibliográficas .....     | 38   |

**LISTA DE TABELAS**

|  |        |
|--|--------|
| <b>Tabela 1.</b> Morbidade hospitalar no Brasil (Jan 2005 a Dez 2005).....         | pág 4  |
| <b>Tabela 2.</b> Incidência de <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....               | pág 5  |
| <b>Tabela 3.</b> Características clínicas dos pacientes hospitalizados.....        | pág 16 |
| <b>Tabela 4.</b> Características epidemiológicas dos pacientes hospitalizados..... | pág 17 |
| <b>Tabela 5.</b> Características radiológicas.....                                 | pág 18 |
| <b>Tabela 6.</b> Exame direto de escarro em amostras válidas.....                  | pág 20 |
| <b>Tabela 7.</b> Exame cultural de escarro em amostras válidas.....                | pág 20 |
| <b>Tabela 8.</b> Demais métodos diagnósticos.....                                  | pág 21 |
| <b>Tabela 9.</b> Etiologia da PAC em pacientes hospitalizados.....                 | pág 22 |
| <b>Tabela 10.</b> Fatores prognósticos em adultos hospitalizados por PAC.....      | pág 23 |
| <b>Tabela 11.</b> Estratificação de risco de pacientes hospitalizados por PAC..... | pág 24 |

**LISTA DE IMAGENS**

|  |        |
|--|--------|
| <b>Imagem 1.</b> <i>S. pneumoniae</i> em cadeias.....                      | pág 2  |
| <b>Imagem 2.</b> <i>S. pneumoniae</i> no escarro.....                      | pág 2  |
| <b>Imagem 3.</b> Placa de cultura revelando alfa-hemólise.....             | pág 2  |
| <b>Imagem 4.</b> Kit BINAX NOW para detecção de <i>S. pneumoniae</i> ..... | pág 12 |



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATB – Antibiótico

ATS – American Thoracic Society

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

FiO<sub>2</sub> – Fração inspirada de oxigênio

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IDSA – Infectious Disease Society of America

IFI - Imunofluorescência indireta

IgG – Imunoglobulina G

ISP – Índice de severidade da pneumonia

KOH - Hidróxido de potássio

mm<sup>3</sup> – Milímetros cúbicos

Nº - Número

PAC - Pneumonia adquirida na comunidade

PaCO<sub>2</sub> – Pressão arterial de gás carbônico

PaO<sub>2</sub> – Pressão arterial de oxigênio

TIM- Teste imunocromatográfico de membrana

ufc – Unidade formadora de colônia

UTI - Unidade de terapia intensiva

## RESUMO

**OBJETIVO:** Determinar a frequência da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) por pneumococo, através do teste de detecção de antígeno urinário para *Streptococcus pneumoniae* em adultos imunocompetentes hospitalizados. Avaliar rendimento de exame de escarro e hemoculturas, bem como descrever aspectos clínicos, radiológicos, epidemiológicos e prognósticos associados à PAC.

**MÉTODOS:** Durante um período de 17 meses, foram estudados, prospectivamente, 30 pacientes consecutivos com diagnóstico de PAC.

**RESULTADOS:** Dezesete (57%) pacientes eram homens, a idade média foi de 49 anos, 14 (48,3%) apresentavam comorbidades, 17 (57%) pertenciam às classes IV e V de Fine e 11 (36,7%) pacientes foram admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI). Um agente etiológico foi identificado em 19 dos 30 casos (63%). O *Streptococcus pneumoniae* foi identificado em 14 casos(47%) e representou 74% dos diagnósticos etiológicos obtidos. O teste imunocromatográfico de membrana (BINAX NOW) identificou *S. pneumoniae* em 11 dos 30 casos (36,7%), e foi positivo em 33% dos casos de etiologia desconhecida através de métodos convencionais de escarro e hemoculturas. O uso de antimicrobianos previamente à admissão hospitalar ocorreu em 31% dos casos e foi significativamente associado com etiologia desconhecida. Teste imunocromatográfico de membrana não foi afetado pelo uso de antibióticos previamente à admissão hospitalar e pacientes com teste positivo tiveram maior tempo de permanência hospitalar.

**CONCLUSÕES:** Em nosso estudo, o teste de detecção de antígenos urinários para *S. pneumoniae* (BINAX NOW) demonstrou ser um instrumento diagnóstico útil na avaliação de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade causada por penumococo.

## ABSTRACT

**PURPOSE:** The aim of this study was to determine the frequency of pneumococcal community-acquired pneumonia by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in immunocompetent adult patients admitted to the hospital. To evaluate the performance of sputum and blood cultures to determine the pneumococcal etiology. To describe the clinical, epidemiological, radiological and prognostic features.

**METHODS:** During a 17-month period, all consecutive patients with clinical and radiological diagnosis of CAP were prospectively enrolled in the study.

**RESULTS:** The study group consisted of 30 patients (17 males and 13 females). The mean age of the patients was 49 years; most patients had underlying diseases (14 patients, 48,3%), 17 (57%) patients belonged to IV and V Fine Index, and 11 (36,7%) patients were admitted to intensive care unit (ICU). An etiologic agent was identified in 19 cases (63%). *Streptococcus pneumoniae* was identified in 14 patients (47%) and accounts for 74% of cases where an etiologic diagnosis was made. The immunochromatographic test (BINAX NOW) was positive in 11 patients (36,7%) and recognized 33% of the cases in whom no pathogen was identified by conventional methods. Prior antimicrobial treatment was observed in 31% of cases, and was significantly associated with unknown etiology. In contrast, BINAX NOW antigen assay performance was not affected by prior antibiotic therapy. Patients with a positive immunochromatographic test were significantly associated with most prolonged hospital stay.

**CONCLUSIONS:** In our study, urinary antigen test for detection of *Streptococcus pneumoniae* (BINAX NOW), proved to be a useful diagnostic tool in the evaluation of the patients with pneumococcal community-acquired pneumonia.

## INTRODUÇÃO

Pneumonia é definida pelo patologista como uma inflamação aguda, exclusiva ou predominante do parênquima pulmonar. Quando de natureza infecciosa, um exsudato inflamatório costuma preencher os espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, constituído por microrganismos, leucócitos, hemácias e fibrina. Na prática clínica, a síndrome pneumônica manifesta-se por sintomas agudos (em geral, tosse, expectoração, dor torácica e febre). Os achados físicos no tórax podem ir desde pouco pronunciada alteração na ausculta pulmonar, até a presença de macicez à percussão e sopro tubário, via de regra coincidentes com o tipo de lesão observada ao Rx de tórax.<sup>1,2,3</sup>

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela que acomete o indivíduo fora do ambiente hospitalar, ou surge nas primeiras 48 horas após a internação do paciente.<sup>4</sup> PAC é um grave problema de saúde pública mundial, reconhecida como uma doença potencialmente fatal. Vários estudos datados da era pré-antibiótica revelam uma mortalidade geral por PAC de 1 por 1000 indivíduos / ano, variando de 20 a 40% entre os pacientes acometidos por esse tipo de pneumonia.<sup>6</sup> No início do século XX, o *S. pneumoniae* foi identificado como agente causador de mais de 80 % dos casos de pneumonia, chegando a 95 % nos casos de pneumonia lobar.<sup>5,6</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* foi isolado simultaneamente por Pasteur e Sternberg em 1881. É uma bactéria gram positiva, catalase negativa, anaeróbio facultativo que cresce mais freqüentemente como diplococo em forma de lança,<sup>7</sup> mas também como coco isolado ou em curtas cadeias (imagem 1 e 2)<sup>9,10</sup>. No ágar sangue as colônias são alfa-hemolíticas,

circundadas por uma descoloração verde ou marrom do meio, o qual é causado pela lise parcial das hemácias (imagem 3 )<sup>11</sup>.

Imagem 1: *S. pneumoniae* em cadeias

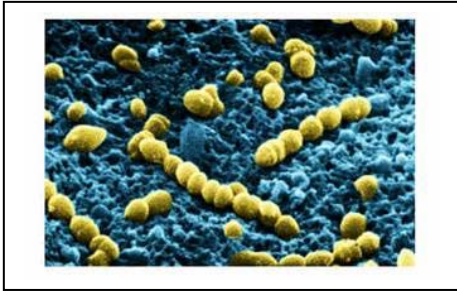


Imagem 2: *S. pneumoniae* no escarro

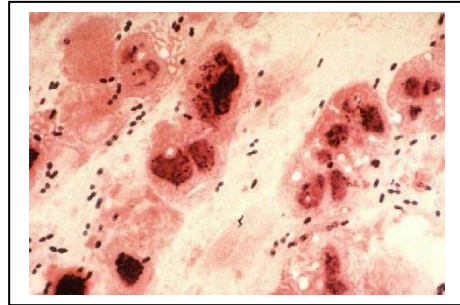
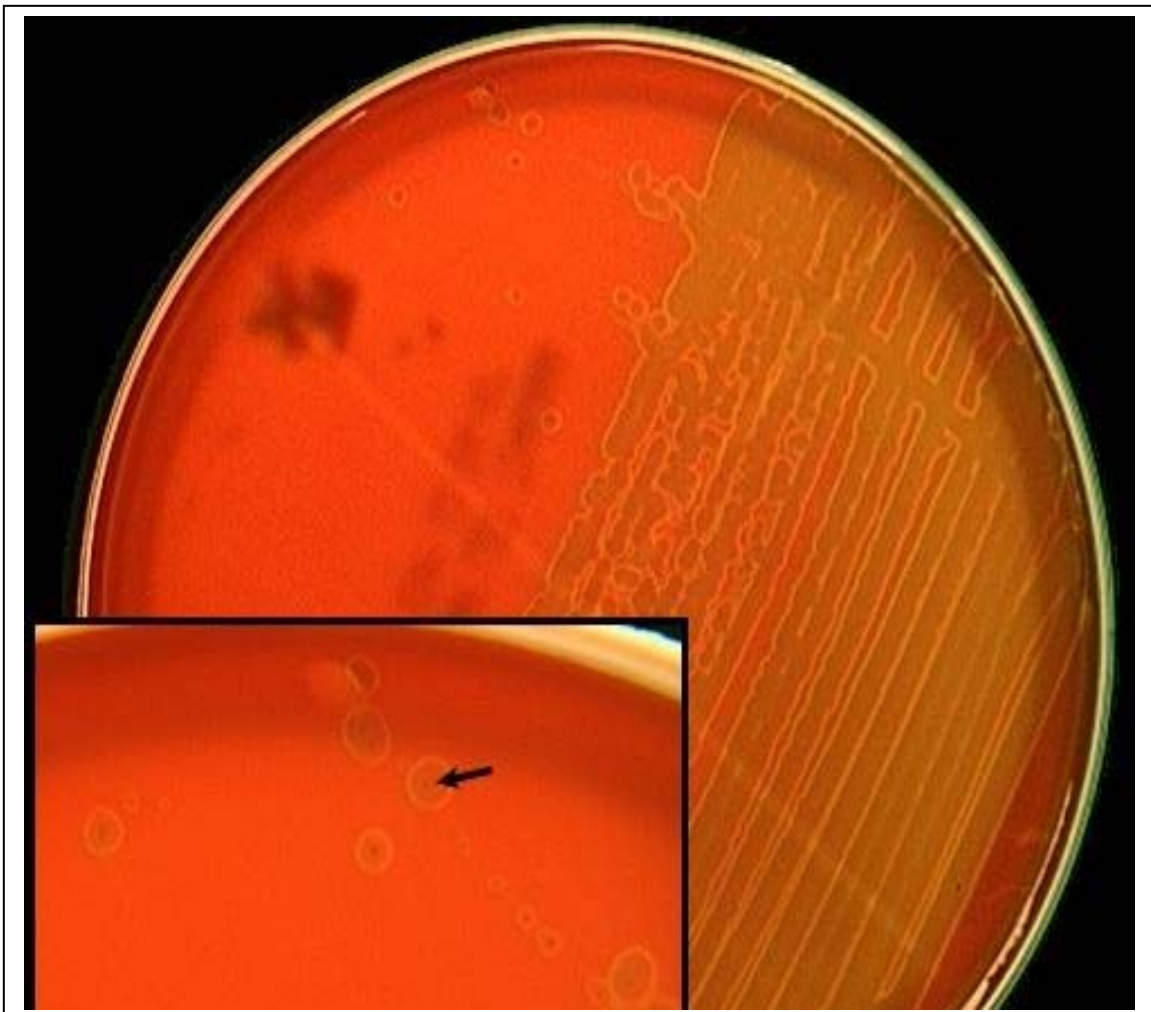


Imagem 3: Placa de cultura revelando alfa-hemólise



As cepas isoladas são ainda sorotipadas com base no polissacarídeo capsular que circunda a parede da célula. Noventa sorotipos diferentes são conhecidos, os quais são numerados de acordo com a ordem em que são identificados (sistema americano) ou são agrupados pelas características antigênicas (sistema dinamarquês), modelo este mais aceito. Nem todos os sorotipos são hábeis para causar doença; o polissacarídeo capsular é o maior fator de virulência, e aquelas cepas que produzem grandes quantidades de polissacarídeo também protegem o patógeno inibindo a ação de fagócitos e do complemento.<sup>8</sup>

Apesar do grande número de sorotipos, somente 10 % dos mais freqüentes respondem por 62% das doenças pneumocócicas invasivas. A distribuição de sorotipos difere geograficamente e o predomínio de um sorotipo pode mudar com o tempo. Assim, tipos 1 e 5 são mais comuns em partes da Europa e em países em desenvolvimento, mas não nos Estados Unidos.<sup>8</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* é transmitido de pessoa a pessoa por gotículas de secreções respiratórias. Coloniza a via aérea superior e é parte da flora normal de indivíduos sadios. Colonização assintomática é especialmente elevada em crianças. O índice de carreadores nasofaríngeos varia de 5 a 30% em adultos sadios e 20 a 50 % em crianças. Pneumonia ocorre quando os microrganismos são carreados até a via aérea inferior e subjugam as defesas do hospedeiro. O organismo causa doença por disseminação contígua ou por disseminação hematológica para sítios distantes.<sup>8,88</sup>

A incidência atual de PAC em adultos oscila entre 1,6 a 13,4 por cada 1000 habitantes, com níveis de internações entre 22% a 54%.<sup>12,13,89</sup> Estimativas americanas revelam que a

doença acomete 2 a 3 milhões de pessoas a cada ano, resultando em aproximadamente 10 milhões de visitas médicas, 600.000 hospitalizações e 45.000 mortes.<sup>12,14,15,16</sup> É a causa mais comum de morte entre as doenças infecciosas e a sétima causa geral de morte.<sup>14</sup> Calcula-se que sejam gastos mais de 20 bilhões de dólares no tratamento de PAC anualmente nos Estados Unidos.<sup>17</sup>

Existem poucos estudos sobre a frequência de PAC no Brasil. Estima-se que ocorram dois milhões e 100 mil casos por ano.<sup>2</sup> Dados do Ministério da Saúde revelam que pneumonia constitui a primeira causa de internação excetuando-se as causas externas, respondendo por 726.366 casos no ano de 2005. (Tabela 1)<sup>18</sup>

**TABELA 1. Morbidade hospitalar no Brasil (Jan 2005 a Dez 2005)**

| <b>Enfermidade</b> | <b>Número de Casos</b> |
|--------------------|------------------------|
| Pneumonia          | 726.366                |
| Câncer             | 431.231                |
| Asma               | 293.427                |
| AVC                | 199.939                |
| DPOC               | 180.101                |
| Diabetes           | 121.810                |
| IAM                | 56.345                 |

Fonte: DATASUS 2006

Atualmente, a taxa de mortalidade varia de acordo com o grupo estudado, correspondendo a menos de 5% em pacientes ambulatoriais, mais de 10% em hospitalizados e em média 36% naqueles que necessitam admissão em UTI.<sup>19,20,21,22,23,90</sup>

Diversos estudos atuais, em várias áreas geográficas do mundo, apontam o *Streptococcus pneumoniae* como patógeno mais comum na PAC. Sua incidência varia entre os diversos estudos e é bem menor daquela reportada em estudos da era pré-antibiótica. (TABELA 2)<sup>24,25,26,27,28,29</sup>

**Tabela 2:** Incidência de *S. pneumoniae*

| <b>PAÍSES</b> | <b>n</b> | <b>% PAC<br/>PNEUMOCÓCICA</b> |
|---------------|----------|-------------------------------|
| Taiwan        | 448      | 24%                           |
| Reino Unido   | 267      | 48%                           |
| Finlândia     | 304      | 47%                           |
| Holanda       | 334      | 27%                           |
| Israel        | 346      | 43%                           |
| Tailândia     | 147      | 22%                           |
| Japão         | 232      | 24%                           |
| Argentina     | 346      | 24%                           |
| Chile         | 200      | 40%                           |

Em uma revisão de 15 estudos de PAC em pacientes hospitalizados publicados nos Estados Unidos e Canadá, Bartlett e Mundy concluíram que em um período de três décadas o agente mais freqüentemente identificado foi o *S. pneumoniae* (20-60% de todos os



casos). Nesta revisão, o agente etiológico permaneceu desconhecido em 20 a 70% dos casos.<sup>1,30,31,32,33</sup>

Ruiz-González e cols incorporando métodos genéticos e testes de detecção de antígenos em amostras obtidas através de punção pulmonar transcutânea, identificou um agente causador em 65% dos pacientes com diagnóstico desconhecido através de métodos convencionais. O *S. pneumoniae* foi isolado em 33% desses casos, concluindo que o mesmo é responsável pela grande maioria dos casos de etiologia desconhecida.<sup>34</sup> Bartlett e Mundy ao analisarem o rendimento de culturas de escarro em pacientes com pneumonia pneumocócica bacterêmica, encontraram um número de falso-negativos de 50%, o qual reflete o quanto a prevalência de *S. pneumoniae* é subestimada e não identificada através de métodos convencionais.<sup>35</sup>

A dificuldade em identificar o *S. pneumoniae* como agente causador da PAC sofre influência de diversos aspectos, como a dificuldade de obter um escarro de boa qualidade, uso de terapia antimicrobiana previamente à internação hospitalar e o baixo rendimento das hemoculturas. Além disso, procedimentos invasivos além de dispendiosos não podem ser utilizados na rotina diária. Desta forma, a decisão terapêutica inicial é frequentemente empírica, devendo ser baseada em estudos etiológicos preliminares e dados epidemiológicos locais.<sup>2,21,36,37,38</sup>

Testes antigênicos prévios, de aglutinação em látex ou contraímunoeletroforese, incluindo aqueles que detectam sorotipos individuais, não tem tido sensibilidade e especificidade para ganhar aceitação como técnica rotineira útil na prática clínica.<sup>39,91</sup>

Recentemente desenvolveu-se um teste rápido e prático para detecção de antígenos capsulares do *S. pneumoniae* na urina (BINAX NOW). É um teste hábil para detectar 44 diferentes cepas, representando os 23 sorotipos responsáveis por mais de 90% das infecções.<sup>39,40,41</sup>

O TIM (BINAX NOW) é um método simples, rápido, útil tanto em ambulatoriais como internados, não invasivo, oferece resultados detectados visualmente, longa persistência de positividade mesmo após terapia antimicrobiana, sendo extremamente útil em casos não diagnosticados por métodos convencionais. Além disso, apresenta sensibilidade de 78% em pacientes não bacterêmicos e 82-86% em pacientes bacterêmicos, com uma especificidade > 95%.<sup>41,42,43,44</sup>

## **OBJETIVOS**

### **a. Principal**

Determinar a frequência da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) por pneumococo, através do teste de detecção de antígeno urinário para *Streptococcus pneumoniae*, em adultos imunocompetentes internados em um Hospital Universitário localizado no centro do estado do Rio Grande do Sul.

### **b. Secundários**

Avaliar o rendimento do exame de escarro e hemocultura na determinação do agente etiológico.

Determinar a correlação entre o Teste Imunocromatográfico de Membrana (TIM) e as hemoculturas e exames de escarro.

Descrever aspectos epidemiológicos, laboratoriais, radiológicos e prognósticos associados à PAC.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### ***Pacientes***

Entre julho de 2005 e dezembro de 2006, foram estudados prospectivamente pacientes consecutivos, maiores de 14 anos, com diagnóstico clínico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) admitidos no Hospital Universitário de Santa Maria, uma instituição de ensino com 350 leitos, que atende em nível terciário uma população estimada de 800.000 pessoas na região central do Rio Grande Sul.

### ***Crítérios de inclusão***

Todos os pacientes adultos imunocompetentes admitidos com diagnóstico provisório de PAC foram incluídos. PAC foi definida como presença de um novo infiltrado pulmonar consistente com infecção, em radiograma de tórax à admissão (não pré-existente ou justificado por qualquer outra causa), associado à apresentação aguda de qualquer um dos critérios maiores descritos por Fang e cols (temperatura axilar  $> 37,8^{\circ}\text{C}$ , tosse ou expectoração), ou pelo menos dois critérios menores (dor torácica pleurítica, dispnéia, contagem de leucócitos  $> 12.000/\text{mm}^3$ , alteração do estado mental ou consolidação pulmonar pelo exame clínico).<sup>30</sup>

### ***Crítérios de exclusão***

Os pacientes foram excluídos se: (a) a pneumonia não era a causa principal da internação, (b) era um evento terminal esperado ou (c) era distal a uma obstrução brônquica. Foram também excluídos os pacientes com tuberculose, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), tumores sólidos ou hematológicos em quimioterapia,

neutropênicos (leucócitos  $< 1.500/\text{mm}^3$ ), em tratamento quimioterápico com imunossupressor (ciclosporina, azatioprina) nos seis meses anteriores à admissão ou tratamento com doses  $\geq 20\text{mg}/\text{dia}$  de prednisona ou seu equivalente por pelo menos 30 dias nos seis meses anteriores à internação.

### ***Coleta de dados***

Foram registrados os dados sobre as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, sintomas, sinais do exame físico, terapia antimicrobiana prévia por qualquer indicação, vacinação pneumocócica, abuso de álcool, tabagismo, presença de comorbidades e história pregressa de doenças.

Estratificação de risco dos pacientes na admissão hospitalar seguiu os critérios descritos por Fine e cols.<sup>21</sup>

### ***Análise microbiológica e laboratorial***

Em um período de até 48 horas após admissão hospitalar, foram coletadas amostras de sangue para hemocultura (duas) e avaliação laboratorial: hemograma, eletrólitos, testes de função renal e hepática, glicemia e gasometria arterial. O escarro foi coletado por método espontâneo ou induzido e a amostra foi considerada de qualidade quando apresentava menos de 10 células epiteliais e mais de 25 leucócitos polimorfonucleares por campo de pequeno aumento.<sup>45</sup> Na vigência de derrame pleural significativo (coluna líquida  $> 10\text{ mm}$  em RX em decúbito lateral), foi realizado toracocentese com análise citológica, bioquímica e microbiológica do líquido pleural. Todos espécimes clínicos obtidos foram

submetidos à pesquisa direta para bactérias (coloração de Gram), fungos (KOH a 10%) e bacilo álcool-ácido resistente (coloração de Ziehl-Neelsen) e semeados em meios de cultura bacteriológicos (ágar sangue, ágar chocolate, ágar McConkey), micológicos (ágar Sabouraud) e para *Mycobacterium tuberculosis* (Löwenstein-Jensen).

Amostra de urina foi coletada, resfriada e posteriormente aquecida à temperatura ambiente para realização do teste de detecção de antígeno urinário. O teste consiste um ensaio imunocromatográfico sobre uma membrana de nitrocelulose, onde se encontram fixos em bandas distintas, anticorpos de coelho anti-*S. pneumoniae* e um anticorpo antiespécie de controle. Além disso, existem anticorpos livres de coelho anti-*S. pneumoniae* e anticorpos livres antiespécie, conjugados com partículas que permitem a visualização. Esses complexos livres estão adsorvidos sobre a membrana de nitrocelulose.<sup>46</sup>

O antígeno pneumocócico presente na amostra reage com o anticorpo anti-*S. pneumoniae* conjugado. O complexo antígeno-anticorpo resultante é capturado pelo anticorpo anti-*S. pneumoniae* imobilizado, formando a banda teste. O anticorpo antiespécie imobilizado captura o conjugado antiespécie originando a banda controle.<sup>46</sup>

Para realizar o teste mergulha-se o Swab na amostra de urina e após, introduz-se o mesmo no orifício próprio presente no dispositivo em forma de livro (imagem 4 ). Aplicam-se 3 gotas de reagente sobre o Swab e fecha-se o dispositivo. O resultado é lido após 15 min em uma janela externa que mostra uma banda rosa de controle e outra banda rosa da amostra de urina caso o teste resulte positivo.<sup>46</sup>



Imagem 4: Kit BINAX NOW para detecção de *S.pneumoniae*

### ***Análise Radiológica***

Achados radiológicos foram avaliados quanto à presença de:

- consolidação alvéolo-ductal;
- infiltrado intersticial;
- broncograma aéreo;
- acometimento de um único segmento (opacidade segmentar);
- acometimento de  $\geq 2$  segmentos em um único lobo (opacidade lobar);
- acometimento de  $\geq 2$  lobos em um único lado (opacidade multilobar);
- acometimento bilateral;

- presença de derrame pleural;
- presença de cavitações.

### ***Critérios para classificação etiológica de pneumonia***

A identificação do agente etiológico foi considerada como causa **definitiva** de PAC, se houvesse: [1] isolamento em hemocultura, cultura do líquido pleural; **provável**, se houvesse: [1] teste com antígeno urinário positivo para *Streptococcus pneumoniae*, [2] crescimento de um patógeno bacteriano predominante na cultura de escarro em combinação com coloração de Gram; e **possível** se houvesse: [1] gram de amostra de escarro válida com predominância de diplococos gram-positivos, cocos gram-positivos em cachos, cocobacilos gram-negativos, [2] isolamento de um patógeno na cultura de escarro, na ausência de exame direto compatível.<sup>3</sup>

A etiologia de PAC foi considerada **mista** quando mais de um microorganismo era encontrado de acordo com os critérios acima.

Pneumonia **aspirativa** foi considerada quando não era obtido diagnóstico microbiológico em paciente com condição predisponente à aspiração (transtornos da deglutição ou alteração de consciência), associado a um novo infiltrado em segmento pulmonar pendente.<sup>33</sup>

Etiologia **desconhecida** foi definida como a não obtenção do diagnóstico etiológico.



### *Análise estatística*

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão. Variáveis contínuas foram comparadas através do Teste t de Student ou Teste de Mann-Whitney quando apropriado, e variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado. Adotou-se nível de significância de 5,0% ( $p < 0,05$ ).

Os dados foram analisados e processados no programa SPSS<sup>®</sup> versão 11.0 for Windows<sup>®</sup>.

### *Questões Éticas*

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Santa Maria.

## RESULTADOS

### *Características gerais dos pacientes*

Três pacientes foram excluídos do estudo, dos quais 1 era portador de SIDA, 1 de leucemia mielocítica crônica, e 1 em que o radiograma de tórax não confirmou a presença de pneumonia.

Um total de 30 pacientes hospitalizados por PAC preencheram os critérios de inclusão. As características clínicas e epidemiológicas desse grupo estão descritas nas tabelas 3 e 4. Dezesete pacientes (57%) eram homens, vinte e cinco (83%) de cor branca. A idade dos 30 pacientes variou entre 20 e 80 anos ( $49 \pm 20,4$  anos). Treze pacientes (49%) eram tabagistas, e dois (7%) etilistas. Quatorze (48%) apresentavam comorbidades, cujas mais freqüentemente observadas foram: DPOC (24%), diabetes mellitus (17%) e cardiopatia (10%).

Nenhum paciente tinha vacinação prévia para Pneumococo. Nove dos trinta pacientes (31%) fizeram uso de terapia antimicrobiana previamente à admissão hospitalar. O tempo médio entre o início dos sintomas e a internação foi de oito dias ( $\pm 8$ ). Os sintomas mais freqüentes foram: tosse (97%), febre (86%), dispnéia (83%), dor torácica (72%) e expectoração (63%). Vinte e cinco (89%) apresentaram ausculta pulmonar alterada. Confusão mental estava presente em dez dos trinta pacientes (36%). Dezesete (57%) pacientes pertenciam às classes IV e V de Fine, e onze (37%) foram admitidos em UTI.

A permanência hospitalar foi de  $12 \pm 10$  dias. Onze dos trinta pacientes (37%) apresentaram complicações durante a evolução, tais como: insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, choque séptico, insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e empiema pleural. Quatro pacientes (13%) foram a óbito.

**TABELA 3. Características clínicas dos pacientes hospitalizados (n=30)**

| <b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b> | <b>n (%)</b> |
|---------------------------------|--------------|
| Tosse                           | 28 (96,6%)   |
| Expectoração                    | 19 (63,3%)   |
| Dispnéia                        | 24 (82,8%)   |
| Dor torácica                    | 21 (72,4%)   |
| Alteração de consciência        | 10 (35,7%)   |
| Sintomas de via aérea superior  | 8 (27,6%)    |
| Sintomas sistêmicos             | 26 (89,7%)   |
| Febre                           | 25 (86,2%)   |
| Artralgia                       | 4 (13,8%)    |
| Anorexia                        | 12 (41,4%)   |
| Sudorese                        | 12 (41,4%)   |
| Mialgia                         | 7 (24,1%)    |
| Linfadenopatia                  | 0 (0%)       |
| Ausculata pulmonar alterada     | 25 (89,3%)   |

**TABELA 4. Características epidemiológicas dos pacientes hospitalizados.  
(n=30)**

| <b>CARACTERÍSTICAS</b>   | <b>n (%)</b>         |
|--|----------------------|
| Sexo masculino   | 17 (56,7%)           |
| Idade (anos)   | 49±20,4(20-80)*      |
| Cor branca   | 25 (83,3%)           |
| Cor preta  | 2 (6,7%)             |
| Cor parda  | 3 (10,0%)            |
| Tabagismo  | 13 (44,8%)           |
| Etilismo   | 2 (6,9%)             |
| Comorbidades   | 14 (48,3%)           |
| DPOC   | 7 (24,1%)            |
| Cardiopatía  | 3 (10,3%)            |
| Neoplasia  | 0 (0%)               |
| Diabetes mellitus  | 5 (17,2%)            |
| Doença neurológica   | 2 (6,9%)             |
| Doença hepática  | 2 (6,9%)             |
| Doença renal   | 2 (6,9%)             |
| Vacinação antipneumocócica   | 0 (0%)               |
| Complicações hospitalares  | 11 (36,7%)           |
| Uso de antimicrobiano prévio   | 9 (31%)              |
| Admissão em UTI  | 11 (36,7%)           |
| Permanência Hospitalar   | 13 ± 10 dias (2-49)* |
| Tempo decorrido entre início dos<br>sintomas e internação hospitalar | 8 ± 8 dias (1-32)*   |
| Duração do tratamento  | 12 ± 6 dias (1-32)*  |
| Tempo entre início dos sintomas e<br>coleta da urina                 | 10 ± 8 dias (1-32)*  |
| Mortalidade  | 4 (13,0%)            |

\* Média aritmética ± desvio padrão (amplitude).

### *Quadro Radiológico*

A grande maioria (89,0%) apresentou radiograma de tórax com padrão alvéolo-ductal, sendo que 44,8% tinham distribuição bilateral e 31,0% distribuição lobar. Derrame pleural parapneumônico foi evidenciado em 8 casos (27,6%), sendo que em somente 3 ele foi significativo, necessitando toracocentese diagnóstica. Demais características estão sumarizadas na tabela 5.

**TABELA 5. Características Radiológicas  
(n=30).**

| <b>ALTERAÇÕES</b>   | <b>TOTAL</b> | <b>%</b> |
|---|--------------|----------|
| Consolidação alvéolo-ductal   | 26           | 89,7     |
| Broncograma aéreo   | 7            | 24,1     |
| Infiltrado intersticial   | 2            | 6,9      |
| Acometimento de um único segmento<br>(opacidade segmentar)                | 4            | 13,8     |
| Acometimento de $\geq 2$ segmentos em um único<br>lobo (opacidade lobar)  | 9            | 31,0     |
| Acometimento de $\geq 2$ lobos em um único lado<br>(opacidade multilobar) | 2            | 6,9      |
| Acometimento bilateral  | 13           | 44,8     |
| Presença de derrame pleural   | 8            | 26,6     |
| Presença de cavitações  | 1            | 3,4      |

### ***Métodos Diagnósticos***

Os métodos diagnósticos utilizados e a proporção de casos positivos em cada método estão sumarizados nas tabelas 6, 7 e 8.

Escarro foi obtido em 19 dos 30 pacientes (63,3%). Destes, somente em 14 (46,7%) a amostra preencheu os critérios de aceitação de Murray-Washington.<sup>45</sup> Dentre essas 14 amostras válidas, numerosos cocos gram-positivos aos pares ou cadeias estavam presentes em oito casos (57,1% das amostras válidas).

As culturas do escarro foram positivas em apenas seis amostras, sendo 1 para *Staphylococcus aureus*, 1 *Streptococcus sp*, 1 *Enterococcus fecalis* e 3 *Streptococcus pneumoniae*. Houve concordância entre o crescimento de um patógeno predominante na cultura de escarro e o que foi observado à coloração de Gram em todas as seis (43% das amostras válidas).

Hemoculturas foram coletadas em 23 dos 30 pacientes (76,7%). Destas, 4 (17,3%) foram positivas, sendo 1 para *Escherichia coli*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Streptococcus viridans* e 1 para *Streptococcus pneumoniae*.

Três pacientes apresentaram derrame pleural parapneumônico significativo durante evolução do tratamento, e necessitaram toracocentese. Cultura do líquido pleural foi negativa em todos os três.

O teste imunocromatográfico de membrana (TIM) foi realizado na urina de todos os 30 pacientes, sendo positivo em 11 casos (36,7%). Destes casos, sete produziram amostra adequada de escarro, nas quais foi observada a presença de cocos gram positivos dispostos aos pares em cinco (71,4% das amostras válidas). Em somente 3 dos 11 casos de TIM positivo, a cultura de escarro mostrou crescimento de *Streptococcus pneumoniae* em concordância com o que fora verificado na coloração de gram, e apenas 1 produziu hemocultura positiva para Pneumococo.

O TIM foi também realizado no líquido pleural de dois pacientes que apresentaram derrame pleural parapneumônico complicado, resultando positivo em ambos. Esses pacientes já haviam tido resultado positivo na amostra de urina.

**TABELA 6. Exame direto de escarro em amostras válidas (n=14).**

|   | <b>Nº CASOS</b> | <b>(%)</b> |
|---|-----------------|------------|
| Escarro com predomínio de cocos gram positivos aos pares ou cadeias | 8               | 57%        |
| Escarro com predomínio de outros microrganismos                     | 4               | 29%        |
| Escarro sem germes  | 2               | 14%        |

**TABELA 7. Exame cultural de escarro em amostras válidas (n=14).**

|   | <b>Nº CASOS</b> | <b>(%)</b> |
|---|-----------------|------------|
| Cultura positiva para <i>S. pneumoniae</i>  | 3               | 21%        |
| Cultura positiva para outros microrganismos | 3               | 21%        |
| Cultura de escarro negativa                 | 8               | 58%        |

**TABELA 8. Demais métodos diagnósticos.**

| <b>MÉTODOS</b>             | <b>CASOS<br/>REALIZADOS<br/>(n)</b> | <b>CASOS<br/>POSITIVOS<br/>(n)</b> | <b>POSITIVIDADE<br/>(%)</b> |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Hemoculturas               | 23                                  | 4                                  | 17,3                        |
| Cultura de líquido pleural | 3                                   | 0                                  | 0,0                         |
| TIM                        | 30                                  | 11                                 | 36,7                        |

***Diagnóstico etiológico***

Dezenove pacientes tiveram um agente etiológico identificado (63%). O diagnóstico foi definitivo em 4 casos, provável em 12, e possível em 3. Houve 1 caso de etiologia mista. Não foi possível determinar um agente causal da PAC em 11 pacientes (37%), os quais foram rotulados como sendo casos de etiologia desconhecida (tabela 9).

Diagnóstico etiológico de PAC por *Streptococcus pneumoniae* ocorreu em 13 casos (43%), e representou 68% dos diagnósticos etiológicos obtidos. Onze pacientes tiveram TIM positivo. Oito pacientes apresentaram no escarro predomínio de cocos gram-positivos aos pares ou cadeias, sendo que em três desses houve concordância da cultura com o exame direto. Observou-se 1 caso de bacteremia. Dois pacientes apresentaram derrame parapneumônico complicado nesse grupo, os quais necessitaram drenagem pleural fechada.

Diagnóstico etiológico de pneumonia, em que outros patógenos encontravam-se envolvidos, foi feito em 5 pacientes. Neste grupo, 2 pacientes obtiveram diagnóstico



definitivo e outros 3 provável, segundo concordância obtida entre resultados do exame direto do escarro com a cultura do mesmo e hemoculturas.

Houve 1 caso de etiologia mista. Neste caso houve o isolamento de *S. aureus* em hemocultura associado a TIM positivo.

**TABELA 9. Etiologia de PAC em pacientes hospitalizados (n=30).**

| <b>ETIOLOGIA</b>       | <b>DEFINITIVA</b> | <b>PROVÁVEL</b> | <b>POSSÍVEL</b> | <b>TOTAL</b> | <b>%</b> |
|------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|
| <i>S. pneumoniae</i>   | 1                 | 10              | 3               | 13           | 43       |
| Outros patógenos       | 2                 | 3               | 0               | 5            | 17       |
| Etiologia mista        | 1                 | 1               | -               | 1            | 3        |
| Etiologia desconhecida | -                 | -               | -               | 11           | 37       |

### ***Fatores prognósticos***

Os resultados dos fatores prognósticos e da estratificação de risco dos pacientes estão sumarizados na tabela 10 e 11. Apresentaram escore de Fine  $\geq$  IV um total de 17 pacientes (57%). Houve associação significativa entre escore de Fine  $\geq$  122 e admissão em UTI ( $p = 0,03$ ).

Onze pacientes (36,7%) foram admitidos na UTI. Destes, 8 (73%) tinham escore de Fine  $\geq$  IV, e sete (64%) tinham comorbidades. Nove (82%) apresentavam frequência

respiratória  $\geq 30$ , e frequência cardíaca  $\geq 125$ ; oito (73%) tinham  $\text{PaO}_2 < 60$ .  $\text{PAS} < 90$  ocorreu em 8 pacientes (27,6%) e foi significativamente associada a admissão em UTI ( $p=0,035$ ).

A taxa de mortalidade foi de 13%.

**TABELA 10. Fatores prognósticos em adultos hospitalizados por PAC (n=30).**

| <b>FATORES PROGNÓSTICOS</b>                               | <b>PACIENTES</b> | <b>%</b> |
|---|------------------|----------|
| Idade $\geq 65$ anos                                      | 8                | 27       |
| Sexo masculino  | 17               | 56,7     |
| Comorbidades  | 14               | 48,3     |
| Alteração do estado mental                                | 10               | 35,7     |
| PA sistólica $< 90\text{mmHg}$                            | 8                | 27,6     |
| Frequência respiratória $\geq 30$ /min                    | 16               | 55,2     |
| Frequência cardíaca $\geq 125$ /min                       | 17               | 58,6     |
| Temperatura $< 35$ ou $\geq 40^\circ\text{C}$             | 5                | 17,2     |
| Uréia sérica $\geq 30$ mg/dl                              | 12               | 41,4     |
| Sódio sérico $< 130$ mEq/l                                | 2                | 6,9      |
| Hematócrito $< 30\%$                                      | 2                | 6,9      |
| Glicose $\geq 250\text{mg}/\%$                            | 1                | 3,4      |
| pH arterial $< 7,35$                                      | 2                | 6,9      |
| $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ ou sat $\text{O}_2 < 90\%$ | 11               | 37,9     |
| Derrame pleural   | 8                | 27,6     |
| Admissão em UTI   | 11               | 36,7     |
| Índice de Fine $\geq \text{IV}$                           | 17               | 57       |
| Óbitos  | 4                | 13,0     |

**TABELA 11. Estratificação de risco de pacientes hospitalizados por PAC (n=30).**

| <b>CLASSE FINE</b>       | <b>PACIENTES</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|------------------|----------|
| FINE I                   | 2                | 6,7      |
| FINE II                  | 3                | 10,0     |
| FINE III                 | 8                | 26,7     |
| FINE IV                  | 14               | 46,7     |
| FINE V                   | 3                | 10,0     |
| Índice de Fine $\geq$ IV | 17               | 57,0     |

## DISCUSSÃO

O diagnóstico microbiológico das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) tem sido obtido em 42% a 88% dos casos, com considerável diferença entre os estudos na frequência dos agentes causadores, devido a fatores que incluem: variações sazonais, geográficas, epidemiológicas e metodológicas, bem como critérios de admissão dos pacientes hospitalizados e, principalmente, métodos diagnósticos utilizados.<sup>24,30,47,48,49,50</sup>

Os estudos de etiologia tem falhado em encontrar um agente causador da pneumonia em metade dos casos. Uma hipótese é que muitos desses casos sejam devido a *S. pneumoniae*, o qual aparece como o agente mais importante responsável por PAC que não é identificado por métodos convencionais.<sup>34,40</sup>

Na presente série – levando em conta o uso de todos os métodos empregados – foi esclarecida a etiologia da pneumonia em 19 dos 30 casos (63%) e, como na maioria dos estudos, o *S. pneumoniae* foi o principal agente isolado (em 14 casos, 47%), o que representou 74% dos casos esclarecidos.<sup>51,52,53</sup> Se considerarmos unicamente os métodos diagnósticos convencionais, a etiologia seria esclarecida em somente 14 casos (47%) - 4 com diagnóstico definitivo, 5 com diagnóstico sugestivo e 5 casos de etiologia possível. A etiologia ficaria, então, desconhecida em 53% dos casos. Com o emprego do TIM foi possível identificar 31% dos casos que ficariam com etiologia desconhecida, se usados exclusivamente os métodos convencionais; e, nesses casos, o diagnóstico provável da etiologia foi por *S. pneumoniae*. Estes dados estão de acordo com a literatura, que estima ser o *S. pneumoniae* responsável por aproximadamente 1/3 dos casos com etiologia desconhecida.<sup>27,41,42,54,55</sup>

A maioria dos estudos sobre etiologia das PAC reconhece que em 3 a 14% dos pacientes podem ser identificados dois ou mais patógenos como causa da infecção.<sup>56</sup> Um estudo entretanto, mostrou que 35% das infecções por pneumococo foram mistas, sendo os agentes mais frequentemente encontrados a *C. pneumoniae*, o *M. pneumoniae* e vírus.<sup>25</sup> Houve apenas 1 caso de etiologia mista na presente série. Essa freqüência subestimada ocorreu, provavelmente, porque não se realizaram testes sorológicos para germes atípicos e para os agentes virais.

Os testes convencionais para pesquisa etiológica de pneumonia são imperfeitos: o valor da cultura de escarro é incerto, uma vez que sua positividade pode ser resultado de colonização, as hemoculturas são positivas em número limitado de casos, carecendo de sensibilidade e, embora as análises sorológicas sejam confiáveis, não provém resultados em tempo suficiente para serem clinicamente úteis com vistas à terapêutica.<sup>34,40</sup>

De acordo com Fang e cols<sup>30</sup> e Bohte e cols<sup>47</sup>, o exame direto de escarro complementado pela cultura, quando coletado, processado e interpretado adequadamente, é um método muito importante para rápida identificação do agente etiológico, orientando a terapêutica inicial e permitindo o conhecimento do perfil de sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos.

Bartlett e Mundy, em revisão de 15 estudos na América do Norte, concluíram que aproximadamente 10-30% dos pacientes com PAC não apresentam expectoração, e que escarro de boa qualidade não é obtido em mais de 50% deles. Em torno de 15-30% receberam antibiótico previamente à investigação, e 30-65% das culturas de escarro rendem resultados negativos.<sup>35</sup>

Quando esforços são realizados para coletar o escarro, os resultados são altos. Gecker et al<sup>57</sup> obtiveram amostra em 96% dos pacientes associando nebulização com solução salina e drenagem postural quando necessário. Em contraste Marrie et al<sup>58</sup> obtiveram sucesso em somente 36%.<sup>59</sup>

A sensibilidade de culturas de escarro é baixa. Uma revisão de 11 estudos efetuada em 1999 por Skerrett et al<sup>60</sup>, verificou rendimento diagnóstico variando de 20-79%. Sensibilidade e especificidade foram reduzidas por contaminação com flora colonizadora do trato respiratório superior e antibioticoterapia prévia.<sup>59</sup> Diversos estudos mais atuais revelam uma frequência de uso de antibiótico prévio variando de 23 - 63,8%, o que certamente contribui para uma redução de até 4 vezes o rendimento diagnóstico etiológico das PAC.<sup>26,61,62,63,64</sup>

Esses fatos, em conjunto, explicam a discrepância entre estudos que revelam sensibilidades variando de 20-69% para gram e 29-94% para cultura.<sup>24,62</sup>

No presente estudo, amostras de escarro foram obtidas em 19 pacientes (63,3%), das quais 14 (47%) preenchem os critérios de aceitação de Murray-Washington. Destas, 12 revelaram predominância de algum microrganismo, e em 6 (43% das amostras válidas) houve crescimento de um patógeno predominante na cultura em combinação com a coloração de gram, o que corresponde a 20% de todos os 30 pacientes. Esse baixo rendimento pode ser atribuído à dificuldade de obter uma amostra de escarro e ao alto índice de antibioticoterapia prévia à internação, presente 31% dos casos.

Rosón e cols<sup>65</sup> compararam a sensibilidade do exame direto de escarro e o teste imunocromatográfico de membrana (TIM) para diagnóstico de PAC pneumocócica em pacientes bacterêmicos. O TIM mostrou uma sensibilidade de 92% e o gram de 25%. Rosón concluiu que TIM provou ser sensível e altamente específico, sendo especialmente útil para aqueles casos em que o escarro não é conclusivo. No presente estudo, o TIM detectou 11 dos 14 casos de PAC pneumocócica, o exame direto de escarro 8 casos. Dos 11 pacientes com TIM positivo, 7 produziram amostra de escarro válida, sendo que em cinco dessas foi evidenciado cocos gram positivos aos pares ou cadeias curtas no exame direto (71,4% das amostras válidas).

Na maioria dos estudos epidemiológicos de PAC, a positividade das hemoculturas varia de 4% a 18%, sendo mais alta em pneumonias graves.<sup>31,33,66,67,68,92,93</sup> Dos 30 pacientes deste estudo, amostras para hemocultura foram coletadas em 23, tendo sido possível estabelecer o diagnóstico em 17,3% dos espécimes coletados (25% *S. pneumoniae*, 25% *S. aureus*, 25% *E. coli* e 25% *S. viridans*).

Além de se constituir num importante método diagnóstico, as hemoculturas permitem a elaboração de antibiogramas que auxiliam na escolha terapêutica e permitem um contínuo monitoramento dos índices de resistência do *S. pneumoniae*. Estudos relacionados em meta-análise revelam que o índice de mortalidade por pneumococo resistente a penicilina é 30% maior que a verificada por cepas suscetíveis.<sup>69</sup>

A presença de bacteremia está associada à pior prognóstico, sendo que aproximadamente 25% das PAC por pneumococo cursam com bacteremia, constituindo-se

em um grupo de maior mortalidade. Devido, provalmente, ao pequeno tamanho da amostra, tal relação não pode ser constatada no presente estudo.<sup>29,70,71,72,73</sup>

Existem controvérsias quanto à utilização rotineira de hemoculturas na PAC. Alguns autores levantam a questão custo-benefício aliada ao baixo rendimento das mesmas. Além disso, há evidências de que a mudança da terapia guiada pelo resultado das hemoculturas não parece modificar a mortalidade. Os resultados das hemoculturas são, em geral, utilizados com pouca frequência para alterar a terapia, especialmente quando os patógenos isolados são sensíveis a antibióticos de menor espectro de ação. Outros fatos também contribuem para essa conduta: o índice de contaminação de hemoculturas chega a 5%, e esses resultados falso-positivos aumentam o tempo de internação; o rendimento das hemoculturas é afetado pelo uso prévio de antibiótico; e, ainda, pacientes com bacteremia pneumocócica não necessitam curso mais prolongado de antibioticoterapia que os não bacterêmicos.<sup>67,74</sup>

Em nosso estudo, o TIM foi positivo no caso em que havia bacteremia por *S. pneumoniae*. Estudos prévios mostram uma sensibilidade de 70,4% a 89,7% e especificidade de 89,7% a 97% de TIM quando testado contra as hemoculturas, as quais são tidas como padrão áureo. Embora novos testes diagnósticos sejam comparados com hemoculturas, bacteremia é documentada em somente 20-30% dos casos de pneumonia por pneumococo.<sup>39,40,41,42</sup>

Derrames parapneumônicos são encontrados em 20 a 60% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.<sup>35</sup> A maioria evolui bem com tratamento antibiótico. Estima-se que 10% dos casos complicam e necessitam de drenagem pleural.<sup>35</sup> No presente



estudo, oito dos trinta pacientes (26,6%) desenvolveram derrame pleural parapneumônico. Destes, três (10%) apresentaram derrame complicado e necessitaram drenagem fechada. Análise microbiológica foi negativa nos três, sendo que os mesmos já estavam recebendo antibioticoterapia endovenosa. O TIM foi realizado no líquido pleural de dois deles, sendo positivo em ambos. Estes dois pacientes já tinham resultado positivo de TIM realizado previamente na urina.

O teste Imunocromatográfico para detecção de antígenos pneumocócicos foi desenvolvido para ser usado na urina ou líquido céfalo-raquidiano. Não há estudos validando sua utilidade em outros tipos de amostras como plasma e fluídos corporais. Sua utilização como ferramenta para detecção de derrame pleural parapneumônico complicado ainda carece de comprovação por estudos subseqüentes.

Como já discutido, o uso de antibiótico previamente a uma investigação mais específica da etiologia das PAC, está associado à diminuição da sensibilidade dos métodos de isolamento microbiológico convencionais, o que também foi observado no presente estudo. Nos pacientes que receberam antibióticos antes da hospitalização, houve significativa redução do rendimento dos métodos convencionais de diagnóstico na busca da etiologia da pneumonia em comparação com aqueles sem antibiótico: nenhum caso (0,0%) em 9, contra nove (45%) em 21 respectivamente ( $p=0,047$ ). Por outro lado, o TIM logrou detectar a presença do *Streptococcus pneumoniae* em 33% dos pacientes que tinham recebido antibioticoterapia antes da internação hospitalar e em 38% dos que não a receberam (diferença não significativa), concordando com o fato de que o rendimento diagnóstico desse exame independe de uso prévio da antibioticoterapia.

Levando em consideração o custo, simplicidade, rapidez e índice de detecção de casos adicionais, não se justifica a rotina de concentração de amostras de urina para realização do TIM. O tempo dispensado para concentrar a urina por ultrafiltração varia de 1 a 4 horas, dependendo das características de cada espécime. Embora concentração de urina tenha rendido um aumento de 1,4x na sensibilidade por Marcos et al<sup>75</sup>, esse rendimento não foi reproduzido pelo estudo de Murdoch et al<sup>40</sup>, além do que foi associado a uma baixa na especificidade por Gutierrez et al.<sup>42</sup>

Neste presente estudo, as amostras de urina não foram concentradas e não houve diferenciação entre a intensidade de coloração das linhas de resultado. Stralin et al<sup>76</sup> relataram a alteração da coloração das linhas, de fraca para forte intensidade, após as amostras de urina serem submetidas à centrifugação. Também há relatos de linhas de fraca intensidade em pacientes com hemoculturas positivas para *S. pneumoniae*. Dominguez et al<sup>44</sup> considerou linhas fracas como negativas depois que dois pacientes com resultados falso-positivos mostraram semelhantes linhas. Esses dois pacientes tinham PAC por *L. pneumophila* e *B. fragilis*, entretanto a possibilidade de etiologia mista não pode ser descartada.

Resultados falso-positivos de TIM são comuns em crianças carreadoras assintomáticas de *S. pneumoniae*, o que diminui com a idade. O maior índice é encontrado em crianças com menos de 3 anos (21%), reduzindo-se para 11% naquelas com mais de 3 anos. Resultados falso-positivos também podem ocorrer como reação cruzada por outras espécies de *Streptococcus* como *S. mitis* e *S. oralis*. Entretanto, esses patógenos não são associados à PAC.<sup>43</sup>

A análise radiológica do presente estudo revelou que a grande maioria (89%) dos pacientes apresentou um padrão alvéolo-ductal ao radiograma de tórax, com distribuição bilateral em 44,8% e lobar em 31%. Observou-se a presença de broncograma aéreo em 24,1% dos exames, em oito (27,6%) havia derrame pleural, e em apenas um apresentou-se com cavidade, e nesse houve crescimento de *S. aureus* na hemocultura. De um modo geral, todavia, os achados radiográficos não puderam ser especificamente associados com o tipo de germe encontrado ou com reatividade ao TIM.

Deve ser lembrado que as pneumonias adquiridas na comunidade por indivíduo imunocompetente e previamente hígido, na maioria das vezes apresentam-se radiologicamente sob forma de consolidação alvéolo-ductal (pneumococo, legionela) ou com padrão de broncopneumonia intersticial (micoplasma, vírus), que em sua evolução, com frequência, também acabam mostrando áreas de consolidação. Macfarlane et al<sup>77</sup> mostraram que a reprodutibilidade interobservador para distinguir infiltrado alveolar de intersticial, e lobar de broncopneumonia é pobre; o que implica em pouca utilidade em prever a etiologia de PAC. Tew et al<sup>78</sup> estudaram a acurácia do diagnóstico radiológico para pneumonia bacteriana e não-bacteriana. O diagnóstico foi preciso em 16 casos (67%) das pneumonias bacterianas e 9 casos (65%) das pneumonias virais.

Ponka e Sarna<sup>79</sup> estudaram retrospectivamente, 150 pacientes com PNM por vírus, Mycoplasma e pneumonia bacterêmica por pneumococo. Eles classificaram os achados radiológicos em lobar, broncopneumônico e intersticial. Quando a presença desses achados foi comparada entre os 3 grupos não houve diferença estatisticamente significativa. Macfarlane et al<sup>77</sup> reviram 196 radiogramas de tórax de adultos com PAC. Eles compararam 49 casos de pneumonia por *Legionella sp* com 91 por pneumococo, 46

*Mycoplasma pneumoniae* e 10 *Chlamydia psittaci*. O padrão radiológico à admissão não foi útil para diferenciar tipos de pneumonias.

Assim, os resultados deste estudo estão de acordo com dados da literatura vigente, na qual é consenso de que o radiograma de tórax apresenta baixo rendimento para diferenciar os agentes etiológicos causadores de PAC.<sup>80,94</sup> São as características do hóspede e seu estado imunológico, os determinantes do quadro clínico e radiológico muito mais que o agente causal.<sup>95</sup>

Hospitalização ocorre em 20-50% dos casos de PAC.<sup>25,65,96,97,98</sup> A estratificação de risco utilizando o índice de severidade da pneumonia (ISP) descritos por Fine e cols<sup>21</sup>, diminui a proporção de internação de pacientes de baixo risco sem afetar a mortalidade a curto prazo ou hospitalização subsequente.<sup>99,100,101</sup> Nesta série ocorreram cinco internações em pacientes de baixo risco, classe I e II de Fine.

Existem fatores extras que devem ser levados em consideração no momento de decidir sobre a internação hospitalar de um paciente: comorbidades importantes não incluídas nos esquemas de estratificação de risco ( HIV, doença neuromuscular grave, imunossupressão, exacerbação de DPOC, Asma, ICC, arritmia, IAM, hemorragia digestiva, AIT, anemia severa, grandes derrames pleurais, distensão abdominal com suspeita de foco infeccioso), falência prévia na terapia ambulatorial, fatores sociais (estrutura familiar e financeira, abuso de álcool e drogas), intolerância oral (vômitos), não obediência ao tratamento (doença psiquiátrica), complicações supurativas ou metastáticas como: empiema, abscesso pulmonar, endocardite, meningite, osteomielite.<sup>21,81,102</sup>

ATS, IDSA e American College of Emergency Physicians suportam que os esquemas de estratificação de risco não podem substituir o julgamento clínico para indicar uma internação.<sup>19,36,82</sup> Os pacientes de baixo risco desta série apresentavam pelo menos um fator desses descritos acima, justificando sua internação.

Houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre pacientes com o TIM positivo e negativo (13 dias vs 7 dias;  $p = 0,022$  ). O número de dias necessários para os parâmetros infecciosos alcançarem estabilidade depende das comorbidades, características da PAC, tratamento ATB empregado, complicações e necessidade de admissão em UTI. Pneumococo é o agente mais comum e tende a estar associado a doença mais severa que diversos outros patógenos.<sup>17,83,103</sup>

A taxa de mortalidade por PAC encontrada na literatura é variável, permanecendo em torno de 13%,<sup>24,84</sup> e atingindo 20-50% nos 10-30% de pacientes hospitalizados que requerem admissão em UTI.<sup>85,86</sup> No presente estudo, a taxa de óbitos foi de 13,0%, sem diferença significativa de mortalidade entre pneumonia por pneumococo e outra, e sem relação com a positividade do TIM.

O TIM pode aumentar o rendimento da identificação de patógenos, e um teste positivo permite a administração de terapia mais focada contra *S. pneumoniae*. É teste especialmente útil em pacientes com antibioticoterapia prévia e em áreas geográficas onde o tratamento é complicado pelo aumento no número de cepas com resistência a penicilina e cefalosporinas de terceira geração.

Alguns estudos têm mostrado que a aderência a guias terapêuticos empíricos reduz a necessidade de internação, tempo de estadia hospitalar, duração da sintomatologia, tempo de tratamento endovenoso, risco de complicações e a mortalidade.<sup>19,36,87,104,105,106,107</sup>

Deve-se destacar a importância de difusão de um guia terapêutico em nosso país, considerando a informação epidemiológica e os estudos clínicos realizados no nosso meio. Desta maneira, o tratamento empírico deveria estar baseado no resultado de estudos microbiológicos efetuados em distintas áreas geográficas do meio nacional, associado a modelos de resistência bacteriana locais.<sup>17,86</sup>



## CONCLUSÕES

Usando-se o Teste Imunocromatográfico de Membrana para detecção de antígeno urinário em pacientes admitidos no Hospital Universitário de Santa Maria (RS) com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), observou-se que:

1. *S. pneumoniae* foi o germe mais frequentemente identificado como causa de PAC, ocorrendo em 36,7% dos casos;
2. *S. pneumoniae* foi responsável por 33% dos casos de pneumonia cuja causa era desconhecida utilizando-se os métodos diagnósticos convencionais;
3. Sensibilidade do TIM não foi afetada pelo uso de antibióticos previamente à hospitalização;

Foi também verificado que:

4. O crescimento de um patógeno predominante na cultura de escarro em combinação com a coloração de gram e hemocultura apresentaram baixo rendimento na identificação do pneumococo como agente etiológico de PAC na amostra estudada;
5. O exame direto de escarro corado pelo gram, quando bem colhido, com presença de cocos gram positivos aos pares ou em cadeias curtas, mostrou-se compatível com o diagnóstico provável de PAC por *S. pneumoniae* estabelecido através do TIM;



6. As características clínicas e radiológicas não se mostraram sensíveis nem específicas para diferenciar pneumonia causada por *S. pneumoniae* das outras PAC;
7. A PAC por *S. pneumoniae* esteve associada a um maior tempo de internação hospitalar;
8. A pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg e escore de FINE superior a 122 foram variáveis significativamente associadas à admissão dos pacientes em UTI;
9. Os demais aspectos epidemiológicos, laboratoriais e radiológicos foram semelhantes aos já descritos na literatura.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marrie T. Community acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1994; 18: 501-513.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes. J Pneumol 2001; 27 (Supl 1): S1-S40.
3. Marrie TJ, Campbell GD, Walker DH, Low DE. Pneumonia. In Harrison's principles of Internal Medicine 16<sup>th</sup> part 9; 1528-1541.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretriz para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. J Brasileiro de Pneumologia 2004; 30 (Supl 4): S1-S24.
5. Heffron R. Pneumonia, with special reference to pneumococcal lobar pneumonia. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1979; 302-8.
6. Bullock JGM. The reliability of sputum typing and its relation to serum therapy. JAMA 1935; 105: 1512-8.
7. Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Werninghaus GS, Torres A. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: how important is drug resistance? Med Clin N Am 2001; 85: 1367-79.

8. Pappas AEB, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease, epidemiology, treatment, and prevention. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (9): 1193-1212.
9. National Physician Chamber Rhineland-Palatinate homepage. Disponível em <http://www.laek-rlp.de>. Acesso em 10 de novembro de 2006.
10. Loyola University Chicago Stritch School of Medicine homepage – Medical education pages. Disponível em <http://www.luc.edu>. Acesso em 10 de novembro de 2006.
11. University of Florida homepage – College of Medicine. Disponível em <http://www.ufl.com>. Acesso em 10 de novembro de 2006.
12. Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335-1342.
13. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 340-348.
14. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community-acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* October 2006; 333:999.

15. Ramsdell J, Narsavage GL, Fink JB. Management of Community-Acquired Pneumonia in the Home: an American college of chest physicians clinical position statement. *Chest* 2005; 127: 1752-63.
16. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1642-50.
17. File TMJr, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H, et al. Guidelines for Empiric Antimicrobial Prescribing in Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1888-1901.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 20 de novembro de 2006.
19. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
20. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Hak E, Schneider MM, Hoepelman AI. Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 153-9.
21. 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: 243-50.

22. Niederman MS, McCombs JS, Unger NA, et al. The costs of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820-837.
23. Medicare and medicaid statistical supplement, 1995. U.S. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration. *Health Care Financ Rev Stat Suppl* 1995 (september); 1-388.
24. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
25. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in the Adult Population of 4 Municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1141-54.
26. Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, et al. Prospective multicenter study of causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-69.
27. Lauderdale T, Chang F, Ben R, Yin H, et al. Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *J Respir Med* 2005; 99: 1079-1086.
28. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, et al. Community-acquired pneumonia in southeast asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest* 2003; 123: 1512-1519.

29. Riquelme RO, Riquelme MO, Rioseco MLZ, Gómez VM, Gil RD, Torres AM. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. Ver Méd Chile 2006; 134: 597-605.
30. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 307-16.
31. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Infect Dis 1989; 11: 586-99.
32. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Am Rev Resp Dis 1991; 144: 312-318.
33. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1309-15.
34. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999; 106: 385-90.
35. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995; 33: 1618-1624.

36. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.
37. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, 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.
38. Karalus NC, Cunsons RT, Leng RA, et al. Community-acquired pneumonia. A etiology and prognostic index evaluation. Thorax 1991; 46: 413-418.
39. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DAB, Cartwright K. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol 2003; 41: 2810-2813.
40. Murdoch DR, Laing RTR, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, Reller LB. 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: 3495-98.
41. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. A 3-year Prospective Study for a Urinary Antigen-Detection Test for *Streptococcus pneumoniae* in Community-



- Acquired Pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10: 359-363.
42. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, 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.
43. Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK, Sempertegui F. Assessment of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1025-8.
44. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, Ausina V. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-249.
45. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-44.
46. NOW<sup>®</sup> *Streptococcus pneumoniae* antigen test. Product instructions 2003; Rev. 2: 2-80.
47. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. A etiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543-7.

48. Bella F, Tort J, Morera MA, Espauella J, Armengol J. Value of bacterial antigen detection in the diagnostic yield of transthoracic needle aspiration in severe community acquired pneumonia. *Thorax* 1993; 48: 1227-9.
49. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; Suppl 36: 20s-27s.
50. Sohn JW, Park SC, Choi Y, Woo HJ, et al. Atypical Pathogens as Etiologic Agents in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia in Korea: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 602-7.
51. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia etiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 46: 296-301.
52. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
53. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, et al. Community acquired pneumonia: a etiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010-6.

54. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
55. Guchev LA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Koslov RS, Stratchounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1608-16.
56. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, Gentile J, Valentini R, Ciruzzi J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía practica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 319-43.
57. Geckler RW, Gremillion DH, MacAllister CK, et al. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputum and transtracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 1977; 6: 396.
58. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586.
59. Smith PR. What Diagnostic Tests Are Needed for Community-Acquired Pneumonia? *Med Clin N Am* 2001; 85: 1381-97.
60. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 531.

61. Corrêa RA, Lopes RM, Oliveira LM, Campos FT, Reis MA, Rocha MO. Estudo de casos hospitalizados por pneumonia comunitária no período de um ano. *J Pneumol* 2001; 27: 243-8.
62. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic Value of Microscopic Examination of Gram-Stained Sputum and Sputum Cultures in Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 165-9.
63. Ewig S, Schlochtermeyer M, Goke N, Niederman MS. Applying Sputum as a Diagnostic Tool in Pneumonia: Limited Yield, Minimal Impact on Treatment Decisions. *Chest* 2002; 121(5): 1486-92.
64. Huang HH, Zhang Y, Xiu QY, Zhou X, Huang SG, Lu Q, Wang DM, Wang F. Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 369-374.
65. Rosón B, Sabé NF, Carratalá J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222-6.
66. 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.

67. Díaz AF, Calvo MA, O'Brien AS, Farías GG, Mardóñez JM, Saldías FP. Utilidad clínica de los hemocultivos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 993-1000.
68. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and Outcomes of Health-care-Associated Pneumonia: results from a large us database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-62.
69. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montotori VM, Baddour LM. The Impact of Penicillin Resistance on Short-Term Mortality in Hospitalized Adults with Pneumococcal Pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 778-97.
70. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 105: 1487-95.
71. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24-31.
72. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 198-206.

73. Rioseco ML, Riquelme RO. Neumonía neumocócica bacterémica em 45 adultos inmunocompetentes hospitalizados. Cuadro clínico y factores pronósticos. *Ver Méd Chile* 2004; 132: 588-594.
74. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-347.
75. Marcos MA, Gonzalez L, Angrill L, et al. The urinary antigen test for improvement of the diagnosis of Community-acquired pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A294.
76. Stralin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, Olcén P, Holmberg H. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3620-3625.
77. Macfarlane JT, Smith WHR, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
78. Tew J, Calenoff L, Brlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiography diagnosis. *Radiology* 1977; 124: 607-612.
79. Pönka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteremic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Resp Dis* 1983; 64: 360-368.

80. Fernández MR, Zagolin MB, Ruiz MC, Martínez MA, Díaz JC. Neumonía adquirida en la comunidad que se hospitaliza: estudio etiológico. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 498-504.
81. Halm EA, Teirstein AS. Management of Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347: 2039-45.
82. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald C, Xia EL. Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest* 2003; 124: 121-124.
83. Menéndez R, Torres A, Castro FR, Zalacaín R, Aspa J, Villasclaras JJM, Borderías L, et al. Reaching Stability in Community-Acquired Pneumonia: The efectos of the Severity of Disease, Treatment, and the Characteristics of Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783-90.
84. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 346-8.
85. Ewig S, Ruiz M, Mensa J. et al. Severe community-acquired pneumonia: assesment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102-1108.
86. Sociedad Chilena de Enfermidade Respiratorias y Sociedad Chilena de Infectología. Manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. Resumen del consenso nacional. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 953-967.

87. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, et al. Guidelines for the Treatment of Community-acquired Pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 757-762.
88. Musher DM. How Contagious Are Common Respiratory Tract Infections. *N Engl J Med* 2003; 348: 1256-66.
89. Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, Torres A. Viral Community-Acquired Pneumonia in Nonimmunocompromised Adults. *Chest* 2004; 125: 1343-1351.
90. Díaz AF, Torres CM, Flores LJS, García PC, Saldías FP. Neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 505-14.
91. Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, et al. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 1991; 46: 902-906.
92. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, et al. Microbiological Testing and Outcome of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174-180.
93. Campbell SG, Marrie JT, Anstey R, Dickinson G, et al. The Contribution of Blood Cultures to the Clinical Management of Adult Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2003; 123: 1142-50.



94. Rocha RT, Vital AC, Silva COS, et al. Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol* 2000; 26: 5-14.
95. Burke AC. Community-Acquired Pneumonia: diagnostic and therapeutic approach. *Med Clin N Am* 2001; 85 43-77.
96. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Hackman BA. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in ohio. *Arch Inter Med* 1997; 157: 1709-1718.
97. Gil RD, Undurraga AP, Saldías FP, Jiménez PP, Barros MM, et al. Estudio multicéntrico de factores pronósticos em adultos hospitalizados por neumonía adquirida em la comunidad. *Ver méd Chile* 2006; 134: 1357-1366.
98. Marrie JT, Wu L. Factors Influencing In-hospital Mortality in Community-Acquired Pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260-70.
99. Ewig S, Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59(5): 421-427.

100. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS. Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the Elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 766-772.
101. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremnizov TT, et al. Severe Community-acquired Pneumonia: use of intensive care services and evaluation of american and british thoracic society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 717-723.
102. Ebell MH. Outpatient vs. Inpatient Treatment of Community-Acquired Pneumonia: using a clinical prediction tool at the point of care will help you choose which course is best for your patient. *Family Practice Management* april 2006: 41-44.
103. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *Chest* 2005; 128: 3233-3239.
104. British Thoracic Society. British Thoracic Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1-64
105. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for inicial management of community acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.

106. Mandell LA, Niederman MS. The Canadian community-acquired pneumonia consensus group. Antimicrobial treatment of community acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4: 25-28.
  
107. Díaz FA, Labarca JL, Pérez CC, Ruiz MC, Wolf MR. Tratamiento de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 117-31.