



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

VÍTOR HUGO DOMINGUES SIMÕES

***DIAGNÓSTICO CLÍNICO E ETIOLÓGICO DA
PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE:
ACTUALIDADE E PERSPECTIVAS FUTURAS***
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. SARA ELISABETE MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS**

ABRIL/2011

Diagnóstico Clínico e Etiológico da Pneumonia Adquirida na Comunidade: Actualidade e Perspectivas Futuras

Vítor Simões, Sara Freitas

Clínica Universitária de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra,

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Autor correspondente:

Vítor Hugo Domingues Simões

Rua da Comissão de Melhoramentos n° 37

3070-800 Praia de Mira

Tel: 916747258/231471535

E-mail: viktor_19@sapo.pt

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para
cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre no âmbito do Mestrado

Integrado em Medicina

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Lista de Ilustrações	8
Lista de Abreviaturas	9
Introdução	10
Parte I – Considerações Gerais	13
1. Definições	13
2. Fisiopatologia e Factores de Risco	14
3. Patologia	22
4. Epidemiologia	23
5. Etiologia	25
Parte II – Diagnóstico Clínico	32
1. Semiologia e Exame Físico	32
2. Exames Complementares de Diagnóstico	34
2.1 Exames Imagiológicos	34
2.2 Exames Analíticos	35
3. Estratificação de Risco e Decisão do Local de Tratamento	36
3.1 Modelos Preditivos de Mortalidade e Escalas de Prognóstico	37
3.2 PAC no Ambulatório	46
3.3 PAC na Enfermaria e na Unidade de Cuidados Intensivos	47
Parte III – Diagnóstico Etiológico	50
1. Considerações Gerais	50
2. Exames de Diagnóstico Etiológico	53
2.1 Métodos Microbiológicos	53

2.1.1	Coloração com Gram	54
2.1.2	Cultura da Expectoração	56
2.2	Hemocultura	57
2.3	Pesquisa de Antígenos na Urina	58
2.4	Técnicas de Biologia Molecular – <i>Polimerase Chain Reaction</i>	60
2.5	Técnicas Serológicas	63
2.6	Biomarcadores Inflamatórios	64
2.6.1	Pró-calcitonina (PCT)	67
2.6.2	Proteína C Reactiva	73
2.6.3	Citocinas	74
2.6.4	Expressão de Receptores de Células Mielóides tipo 1	75
2.6.5	Pró-adrenomedulina	76
2.6.6	Copeptina	76
2.6.7	Peptídeos Natriuréticos	77
2.6.8	Cortisol	78
2.6.9	Marcadores da Coagulação	79
2.7	Sulfito de Hidrogénio	79
Parte IV – Conclusão e Perspectivas Futuras		81
Bibliografia		83

Resumo

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é um problema significativo de Saúde Pública que urge combater.

Estima-se que a sua incidência, a nível mundial, seja de 2,6 a 13.4 casos/1000 habitantes/ano e admite-se que possam ocorrer cerca de 50.000 a 100.000 casos anualmente. Em Portugal, este valor ronda os 2,7 casos/1000 habitantes/ano podendo atingir os 11 casos/1000 habitantes/ano nas pessoas com mais de 65 anos e em doentes com múltiplas comorbilidades.

Apesar de nos últimos anos termos assistido a avanços significativos na abordagem diagnóstica e terapêutica, a PAC continua a ser uma importante causa de morbi-mortalidade a nível mundial mesmo nos países mais desenvolvidos gerando repercussões sócio-económicas muito significativas. Nos Estados Unidos da América, a PAC é a principal causa de morte por Doenças Infecciosas e a 6ª causa mais comum de morte em termos globais apresentando taxas de mortalidade que variam de 1 a 50% consoante o local do tratamento.

Com algumas exceções que apontam para números mais elevados considera-se que, nos países desenvolvidos, 20 a 30% dos doentes com PAC necessitam de hospitalização dos quais 5 a 10% necessitam de internamento nas Unidades de Cuidado Intensivos (UCI).

A forma de apresentação da PAC é muito variável. O doente pode apresentar um quadro clínico localizado, com pouca gravidade que responde bem ao tratamento, ou envolvimento sistémico com um prognóstico muito reservado caso o tratamento não seja instituído rapidamente.

Deste modo, a abordagem diagnóstica inicial e a estratificação da gravidade com base nas escalas de referência são extremamente importantes para decidir o local de tratamento – ambulatório, enfermaria ou UCI.

Por outro lado, mesmo utilizando múltiplos meios de diagnóstico, o agente etiológico específico não é identificado em 40 a 60% dos casos de PAC. Embora se admita que apenas um número restrito de agentes seja responsável pela grande maioria das PAC, a identificação do microrganismo responsável por cada episódio pode possibilitar a adequação ou restrição do tratamento empírico inicialmente instituído e diminuir o risco de multi-resistências.

Face a esta realidade, entendeu-se ser pertinente a elaboração de uma revisão sobre os principais aspectos do diagnóstico clínico e etiológico da PAC no adulto imunocompetente bem como, perceber os novos avanços experimentais que estão a ser desenvolvidos no sentido de tornar o diagnóstico clínico e etiológico mais célere. Foi feita uma revisão bibliográfica de vários artigos e Guidelines, desde 2000 a 2011, com o auxílio dos motores de busca *Google e PubMed*.

Palavras-chave: Pneumonia Adquirida na Comunidade, Diagnóstico clínico, Estratificação de Risco, Diagnóstico Etiológico.

Abstract

The Community Acquired Pneumonia (CAP) is a significant problem of Public Health which urges to fight.

It is estimated that its incidence worldwide, or 2,6 to 13,4 cases/1000 inhabitants per year and admits that may occur around 50,000 to 100,000 cases annually. In Portugal, this figure is around 2.7 cases/1000 inhabitants per year could reach 10 cases/1000 inhabitants per year in people over 65 years and in patients with multiple co-morbidities.

Although in recent years we watched the significant advances in diagnostic and therapeutic approach, the CAP remains a major cause of morbidity and mortality worldwide even in developed countries generating social and economic impacts very significant. It is a

major cause of death for Infectious Diseases and the 6th most common cause of death in the United States of America (USA) presented mortality rates ranging from 1 to 50% depending on the treatment site.

With some exceptions which higher numbers indicate it is considered that, in developed countries, 20 to 30% of patients with CAP require hospitalization of which 50-10% require hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU).

The format of the CAP is very variable. The patient may present a clinical localized, with little gravity that responds well to treatment, or systemic disease with a poor prognosis if treatment is not instituted quickly.

Thus, the initial diagnosis and severity stratification based on reference scales are extremely important in deciding the location of treatment - outpatient, inpatient or ICU.

Moreover, even using multiple means of diagnosis, no specific etiologic agent is identified in 40-60% of cases of CAP. Although it is accepted that only a limited number of agents is responsible for most of the PAC, identify the organism responsible for each episode can enable the adequacy of empirical treatment or restriction imposed initially and reduce the risk of cross-resistance.

Given this reality, I felt it appropriate to prepare a review of key aspects of clinical and etiological CAP in immunocompetent adults and, realizing the new experimental advances that are being developed to make the clinical diagnosis and etiologic rapid. We conducted a review of several articles and Guidelines, from 2000 to 2011, with the help of search engines Google and *PubMed*.

Key-words: Community-Acquired Pneumonia, Clinical Diagnosis, Risk Stratification, Etiologic Diagnosis.

Lista de Ilustrações

Tabela 1 – Factores de risco e agentes etiológicos resistentes ao tratamento.	19
Tabela 2 – Etiologia mais frequente da PAC, por gravidade e local de tratamento.	26
Tabela 3 – Microrganismos típicos e atípicos mais frequentes.	28
Tabela 4 – Factores de risco mais comuns e principais microrganismos associados.	30
Tabela 5 – Factores de risco de PAC segundo as normas da ATS.	37
Quadro 1 – Algoritmo e sistema de pontuação do PSI.	42
Quadro 2 – Sistema de pontuação, classes de gravidade e local de tratamento do PSI.	43
Tabela 6 – <i>Score</i> CURB-65.	45
Tabela 7 – <i>Score</i> CRB-65.	46
Tabela 8 – Exames de diagnóstico etiológico consoante a gravidade da PAC.	51
Tabela 9 – Comparação entre a cultura e a pesquisa de antígenos na urina.	59
Tabela 10 – Principais microrganismos pesquisados pela PCR.	60
Tabela 11 – Principais tipos de biomarcadores.	65
Tabela 12 – Comparação entre os diversos biomarcadores.	66
Figura 1 – Curvas ROC dos níveis de PCT utilizadas para distinguir a PAC de outras infecções.	68
Figura 2 – Curvas ROC de diferentes parâmetros para o diagnóstico de PAC.	69
Tabela 13 – Recomendações consoante o valor de PCT.	70
Tabela 14 – Interpretação dos resultados de PCT.	72
Figura 3 – Performance dos biomarcadores em prever o tratamento de PAC.	76
Figura 4 – Valor prognóstico da pró-ANP e pró-AVP na PAC.	77
Figura 5 – Taxas de sobrevivência consoante os valores de Cortisol.	78

Lista de Abreviaturas

PAC: Pneumonia Adquirida na Comunidade	UCI: Unidade de Cuidados Intensivos
SPP: Sociedade Portuguesa de Pneumologia	LBA: Lavagem broncoalveolar
ATS: <i>American Thoracic Society</i>	CID: Coagulação Intravascular Disseminada
BTS: <i>British Thoracic Society</i>	DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
IDSA: <i>Infectious Diseases Society of America</i>	DRGE: Doença de Refluxo Gastro-Esofágico
ECD: Exames Complementares de Diagnóstico	IRC: Insuficiência Renal Crónica
PSI: <i>Pneumonia Severity Index</i>	ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva
SU: Serviço de Urgência	AVC: Acidente Vascular Cerebral
TSA: Teste de Sensibilidade Antibióticos	IBP: Inibidor bomba de prótons
FiO ₂ : Fracção de oxigénio inspirado	ARH: Antagonista dos Receptores da Histamina
FC: Frequência Cardíaca	PCT: Pró-Calcitonina
FR: Frequência Respiratória	PCR: <i>Polimerase Chain Reaction</i>
SDR: Sinais de Dificuldade respiratória	sTREM: Expressão de Receptores de Células Mielóides tipo 1
TA: Tensão Arterial	H ₂ S: Sulfito de Hidrogénio
ARI: Aparelho Respiratório Inferior	ANP: Peptídeo Natriurético Auricular
SPRA: <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a antibióticos	AVP: Vasopressina
MRSA-AC: <i>Sthaphylococcus aureus</i> metilino resistentes adquiridos na comunidade	TAT: Complexos trombina-antitrombina

Introdução

A Pneumonia constitui um processo infeccioso em que existe consolidação do parênquima pulmonar principalmente nas partes distais às vias aéreas de condução, nos bronquíolos respiratórios ou nos alvéolos pulmonares. A classificação das Pneumonias é fundamental e facilita a sua abordagem. Os critérios etiológicos são os mais relevantes para classificar a Pneumonia, no entanto, são utilizados *à posteriori*. Por outro lado, os critérios epidemiológicos permitem realizar o diagnóstico *à priori*.

Considerando o amplo espectro de patologias infecciosas, a PAC é uma das principais entidades a necessitar de assistência médica estando associada a elevadas taxas de morbimortalidade e a um consumo excessivo de recursos de saúde. Porém, os estudos realizados até ao momento divergem quanto a dados epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento consoante a Sociedade Científica que os elabora.

Apresenta uma incidência média global de 5 a 11 casos/1000 habitantes/ano e é mais comum em doentes com mais de 65 anos ou em doentes com múltiplas co-morbilidades. As taxas de mortalidade variam entre 1 e 50% dependendo do local de tratamento sendo a principal causa de morte por doenças infecciosas nos países desenvolvidos.

A PAC é um problema de Saúde Pública, não só pelos dados anteriormente descritos mas também pelos elevados custos económicos e sociais associados. Os custos directos (consultas, medicamentos e internamentos) e indirectos (faltas no emprego) podem ser superiores a 34,4 biliões de dólares.

A apresentação de PAC pode ser ligeira, com pouca gravidade e responder bem à antibioterapia, ou grave com envolvimento sistémico e mau prognóstico caso a antibioterapia não seja instituída rapidamente. Deste modo, a abordagem inicial deve ser eficaz e perante um doente que entra no serviço de urgência com um quadro clínico sugestivo de PAC é fundamental realizar uma radiografia do tórax para confirmar o diagnóstico. No entanto, também é necessário realizar outros Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) que permitam avaliar o estado geral do doente, aferir a gravidade e, eventualmente, determinar o (s) agente (s) etiológico (s) envolvido (s). Com os resultados obtidos, procede-se à estratificação da gravidade com base nas escalas de referência extremamente importantes para decidir o local de tratamento – ambulatório, enfermaria ou UCI – sem esquecer que o bom senso clínico deve predominar de forma a seleccionar com rigor os doentes que realmente necessitam de internamento.

Actualmente, existem testes de diagnóstico rápidos, sensíveis e específicos que permitem identificar o agente etiológico precocemente e instituir de um modo eficaz a antibioterapia após a entrada no hospital.

A utilização de biomarcadores, principalmente da pró-calcitonina (PCT), proporciona uma nova abordagem das infecções. Ao serem libertados durante o processo inflamatório em resposta às endotoxinas bacterianas, têm utilidade na estimativa da gravidade, na necessidade de antibioterapia, no prognóstico da PAC e permitem estabelecer o diagnóstico diferencial de PAC bacteriana e não bacteriana.

Após realizar uma extensa revisão bibliográfica sobre este tema optou-se por estruturar esta dissertação da seguinte maneira:

Parte I: Considerações Gerais

Parte II: Diagnóstico Clínico

Parte III: Diagnóstico Etiológico

Parte IV: Conclusões e Perspectivas Futuras

Face a esta realidade, procedeu-se a uma revisão bibliográfica de vários artigos e *Guidelines* publicados desde 2000, sobre os principais aspectos do diagnóstico clínico e etiológico desta entidade nosológica. Procurou-se perceber os novos avanços experimentais que estão a ser desenvolvidos no sentido de tornar o diagnóstico clínico e etiológico mais célere.

As considerações abordadas neste trabalho aplicam-se a adultos imunocompetentes e, em caso algum, pretendem substituir o senso clínico aplicado à resolução de cada caso individualmente.

Este trabalho pretende ser útil e motivo de reflexão para os profissionais envolvidos na abordagem de doentes com pneumonia adquirida na comunidade, quer a nível de ambulatório quer a nível hospitalar.

PARTE I – Considerações Gerais

1. Definições de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)

A pneumonia da comunidade é uma inflamação aguda dos alvéolos, espaço aéreo terminal ou do parênquima pulmonar, adquirida em ambulatório, que surge pela resposta do hospedeiro à invasão por um agente infeccioso – bactérias, vírus, fungos ou protozoários [4].

Excluem-se desta revisão:

- ✓ Pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar principalmente, as situações com aparecimento de pneumonia até 10 dias após alta hospitalar;
- ✓ Pneumonias em doentes imunodeprimidos, quer em doentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) quer em doentes com imunossupressão induzida por fármacos ou doença sistémica.

À luz do conhecimento actual, não se recomenda a utilização do conceito de Pneumonia Atípica uma vez que está documentado que o quadro clínico não apresenta especificidade etiológica, embora em algumas situações possa orientar a realização de exames complementares mais dirigidos. O conceito Atípico deve ser reservado para denominar um conjunto de microrganismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* e *Coxiella burnetii*. A inclusão de *Legionella* neste grupo não é consensual devido à sua crescente importância e ao padrão de transmissão na comunidade e no hospital [4].

Actualmente classificam-se as pneumonias consoante o meio de aquisição da infecção, estabelecendo dois grupos principais:

- ✓ Pneumonia Nosocomial: ocorre 48 horas ou mais após o internamento e não estava presente no momento da admissão. Por sua vez, este grupo pode dividir-se em:

- *Pneumonias Associadas ao Ventilador*, quando surgem 48 a 72 horas após a intubação orotraqueal.

- *Pneumonias Associadas aos Cuidados de Saúde*, sempre que o indivíduo apresente uma das seguintes situações: hospitalizado durante dois ou mais dias nos últimos 3 meses, residência em lar, quimioterapia nos últimos 30 dias, realização de hemodiálise ou antibioterapia recente.

✓ Pneumonia Adquirida na Comunidade

2. Fisiopatologia e Factores de Risco

Mecanismos de Defesa

Embora os pulmões sejam diariamente expostos a inúmeras partículas e microrganismos, o Aparelho Respiratório Inferior (ARI) permanece estéril uma vez que apresenta mecanismos de defesa eficazes na remoção de partículas inaladas e microrganismos [5]. A *barreira mecânica* é o primeiro mecanismo de defesa e, junto com o *sistema imunológico*, actua com o objectivo de proteger os pulmões contra infecções.

Barreira Mecânica do Aparelho Respiratório:

A estrutura das vias aéreas e a sua segmentação progressiva, a filtração aerodinâmica e o transporte mucociliar constituem os principais mecanismos de defesa mecânicos.

A barreira mecânica tem início nas narinas que impedem, através dos cílios, a passagem dos microrganismos seguidos do fechamento da glote. Quando estes mecanismos não são eficazes, a filtração aerodinâmica e o transporte mucociliar assumem especial importância.

No entanto, existem outros meios que promovem a expulsão dos microrganismos, incluindo os actos de engasgamento, espirrar ou tosse [5].

Defesa Imunológica do Aparelho Respiratório:

A defesa imunológica é constituída por um sistema de imunidade inata (não específica) e um sistema de imunidade adquirida (específica).

Deste modo, o *sistema imunológico inato* proporciona a defesa inicial e actua de forma imediata ao longo das vias aéreas, dificultando a chegada dos microrganismos às porções mais profundas do pulmão e retardando ao máximo a instalação da reacção inflamatória. A imunidade inata é um sistema filogeneticamente bem preservado que consegue discriminar o *self* do *non-self*, ou seja, consegue identificar estruturas estranhas ao organismo e atacá-las imediatamente após o contacto. Os principais componentes da imunidade inata são as células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), as células NK (*natural killer*) e as células dendríticas. No entanto, uns dos componentes mais importantes deste sistema são os receptores *Toll-like* (TLRs), uma família de receptores de proteínas de superfície celular presentes em diferentes tipos de células. As estruturas que se ligam aos TLRs são moléculas altamente conservadas e presentes em muitos microrganismos, denominadas padrões moleculares associados a patogénios (PAMPs) [5].

Mais tarde, o *sistema de imunidade adquirida* proporciona uma resposta mais sustentada sendo mediada por linfócitos. Este sistema é, em geral, mais forte do que a imunidade inata devido à sua elevada diferenciação e à presença de linfócitos. Induz a formação de células efectoras para a eliminação de microrganismos e de células memória para a protecção do indivíduo contra as infecções subsequentes. Existem dois tipos de resposta imunitária adquirida: a *imunidade celular* e a *imunidade humoral*, que são mediadas por diferentes componentes do sistema imunitário.

A *imunidade celular* é mediada pelos linfócitos T e promove a destruição dos microrganismos intracelulares, como os vírus e algumas bactérias que sobrevivem e se proliferam no interior de fagócitos, onde estão protegidos dos anticorpos. Os linfócitos T auxiliares CD4+ ajudam os macrófagos a eliminar microrganismos fagocitados e ajudam as células B a produzir anticorpos. Já os linfócitos T citotóxicos CD8+ destroem as células que contêm microrganismos intracelulares. Os macrófagos alveolares constituem as células mais importantes do compartimento alveolar. Removem o material do ambiente intra-alveolar (50% em 24 horas) até aos bronquíolos terminais, seguindo daí para frente sobre o tapete mucociliar.

A *imunidade humoral* é a principal resposta imunitária protectora contra bactérias extracelulares, e actua bloqueando a infecção, eliminando os microrganismos e neutralizando as suas toxinas. Os mecanismos utilizados pelos anticorpos para combater estas infecções incluem a neutralização, a opsonização e fagocitose, e a activação da via clássica do complemento. Enquanto a neutralização é mediada por IgG e IgA de alta afinidade, a opsonização é feita por algumas subclasses de IgG. A activação do complemento é mediada pela IgM e algumas subclasses de IgG [5].

Quando os microrganismos conseguem chegar aos alvéolos, os macrófagos alveolares residentes são recrutados e, com o auxílio das proteínas A e D do surfactante que apresentam propriedades intrínsecas de opsonização e actividade antibacteriana, realizam a fagocitose. Depois de serem fagocitados os microrganismos, mesmo que não sejam destruídos pelos macrófagos, são eliminados pelo sistema mucociliar ou pelos vasos linfáticos e não causam mais risco de infecção. Quando os macrófagos alveolares não são capazes de eliminar o microrganismo existe activação da resposta inflamatória com libertação de mediadores inflamatórios – como por exemplo IL 1, IL 8 e TNF-alfa – e aparecimento da síndrome clínica de pneumonia [3].

Mecanismos de Transmissão

Os microrganismos são apresentados às vias aéreas inferiores por vários mecanismos. O mecanismo mais comum é a microaspiração das secreções orofaríngeas e ocorre principalmente em idosos durante o sono ou doentes com demências. No entanto, existem outros mecanismos como a disseminação por via sanguínea de um foco infeccioso à distância que pode surgir no contexto de uma endocardite bacteriana da válvula tricúspide, a disseminação por via directa de um foco infeccioso contíguo localizado no espaço pleural ou mediastínico e ainda a macroaspiração maciça ou a aerossolização.

Factores de Virulência dos Microrganismos:

Alguns microrganismos têm desenvolvido mecanismos específicos para superar as defesas pulmonares do hospedeiro e estabilizar a infecção. Para concretizar esta afirmação apresento os seguintes exemplos:

- ✓ *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria Meningitidis* produzem proteases e aumentam a secreção de IgA. Por outro lado, produzem factores de virulência como a cápsula que inibe a fagocitose, a pneumolisina, a neuraminidase e a hialuronidase;
- ✓ *Chlamydomphila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* produzem substâncias que destabilizam a barreira mucociliar;
- ✓ Vírus *Influenza* reduz de um modo significativo a clearance muco ciliar;
- ✓ *Mycobacterium spp*, *Nocardia spp* e *Legionella spp* desenvolvem resistência à actividade bactericida dos fagócitos [1].

Os microrganismos envolvidos ou os seus produtos – endotoxinas, exotoxinas, peptidoglicanos e hemolisinas – activam a cascata inflamatória que, por sua vez, promove a perda de surfactante, a desorganização tecidular e a formação de exsudatos inflamatórios

característicos. O mecanismo de acção é variável e depende da natureza do agente etiológico: bactérias extracelulares, bactérias intracelulares, fungos e vírus.

As bactérias extracelulares - *Streptococcus* e anaeróbios – têm a capacidade de se multiplicar fora das células e activar a imunidade humoral. Destroem os tecidos através da produção de endo e exotoxinas.

As bactérias intracelulares, como o próprio nome indica, apresentam a capacidade de se replicar no interior dos macrófagos tornando-se resistentes à imunidade humoral e condicionando o aparecimento da imunidade celular inata que promove a destruição no interior dos fagócitos com posterior formação de granulomas. Relativamente às infecções provocadas por fungos, existe activação da imunidade inata. Os neutrófilos são activados e libertam factores fungicidas e os macrófagos são activados pelo interferon gama (INF gama). Nas infecções provocadas por vírus existe activação da imunidade humoral e celular.

Factores de Risco do Hospedeiro:

Além dos factores de virulência dos microrganismos, existem determinadas condições ou doenças no hospedeiro que diminuem as defesas pulmonares e aumentam o risco de desenvolver PAC [10]. Apesar de qualquer pessoa poder ter uma PAC, existem factores de risco para a sua ocorrência, ou seja, existem grupos populacionais que apresentam maior risco de contrair uma pneumonia e nos quais poderá ser, em principio, mais grave (Tabela 1). Estes grupos merecem especial atenção e medidas preventivas particulares [8, 10].

Existem algumas co-morbilidades associadas que aumentam o risco de desenvolver PAC como por exemplo: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), Diabetes Mellitus,

Insuficiência Renal, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Doença Arterial Coronária, Doenças Neurológicas Crónicas e Insuficiência Hepática Crónica [7].

Por outro lado, convém realçar alguns factores que aumentam a taxa de mortalidade dos doentes com PAC: idade superior a 65 anos, Diabetes Mellitus, Doença Arterial Coronária, Insuficiência Cardíaca Congestiva, imunossupressão, Neoplasias activas, Alcoolismo crónico, bacteriémia, leucopenia, hipotensão, alteração do estado mental, taquipneia, hipóxia, infecção por bactérias Gram negativas [7].

Tabela 1: Factores de risco associados a agentes etiológicos resistentes ao tratamento.

Agente Etiológico	Factores de Risco
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente ao tratamento (DRSP)	Idade superior a 65 anos, tratamento com betalactâmicos nos últimos 3 meses, imunossupressão, múltiplas co-morbilidades, alcoolismo, demência, distúrbios convulsivos, infecção pelo HIV.
Bactérias Gram negativas	Tratamento antibiótico recente, residência em lares e múltiplas co-morbilidades.
MRSA-AC	Infecção prévia por Influenza, imunodeprimidos, jovens sem abrigo, homossexuais, militares, crianças no jardim-de-infância
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Doença pulmonar estrutural com bronquiectasias, tratamento antibiótico recente nos últimos 7 dias, corticoterapia e malnutrição.
<i>Legionella pneumophila</i>	Diabetes, leucemias e linfomas, IRC, infecção pelo HIV, tabagismo, sexo masculino, estadia recente em hotéis

Notas: MRSA-AC: *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes adquiridos na comunidade; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. IRC: Insuficiência Renal Crónica.

Adaptado de: Thomas J. *Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community-acquired Pneumonia in adults*. Uptodate 2010 e Bellón J et al. *Clinical management of community-acquired Pneumonia in adults*. J Med Clin. 2009; 133(2): 63-73.

Um estudo prospectivo utilizou 493 doentes diagnosticados com PAC e concluiu que 45,2% tinham idade superior a 65 anos e 53,7% tinham outras co-morbilidades associadas principalmente DPOC, Diabetes Mellitus e demência [17].

A PAC é uma das principais causas de morbi-mortalidade em doentes com demência. Estudos recentes realizados em doentes com mais de 80 anos referem que a demência é o 4º factor de risco mais importante, depois da DPOC, ICC e Diabetes Mellitus [17].

Alguns estudos referem que a idade superior a 65 anos e doentes com alterações no nível de consciência (provocadas por AVC, anestesia, ou intoxicação etílica) têm um risco aumentado de macroaspiração do conteúdo gástrico e de microaspiração das secreções da orofaringe com conseqüente aumento do risco de PAC. A hipoxémia, a acidose, o edema pulmonar e a síndrome urémica são complicações que surgem, principalmente, em ambiente hospitalar e tornam o sistema imunitário mais susceptível ao aparecimento de infecções respiratórias [10].

Existem outros factores associados a um aumento do risco de PAC como por exemplo: má higiene dentária, *status* pós-esplenectomia, toxicofilia, residência em lares, internamento hospitalar prévio, imunodepressão/infecção pelo HIV, antibioterapia recente ou exposição particular a microrganismos [8].

Existem síndromes com envolvimento pulmonar que aumentam o risco de PAC como por exemplo: a *Síndrome de Kartagener* caracterizado por disfunção ciliar, sinusite, bronquiectasias e *situs inversus* e a *Síndrome de Young* que se caracteriza por azoospermia, sinusite e pneumonia [3].

Farmacoterapia e PAC:

Recentemente, foram realizados alguns estudos para verificar a relação entre a utilização de *fármacos que inibem a produção de ácido gástrico* (inibidores da bomba de

protões – IBPs - e antagonistas dos receptores histamínicos 2 - ARH2) e o risco de contrair PAC. Verificou-se que o tratamento com IBPs aumenta o risco de PAC uma vez que o aumento do pH gástrico facilita a colonização bacteriana. No entanto, os estudos não verificaram uma associação significativa entre a utilização de ARH2 e um aumento do risco de PAC [44].

Num estudo caso-controlo realizado no Reino Unido investigou-se a relação entre a utilização de fármacos inibidores de ácido gástrico e o risco de PAC. Verificou-se que a utilização de IBPs aumenta o risco de PAC em 16% quando comparado com a população de controlo. Esta relação é mais evidente quando são utilizadas altas doses, nos primeiros 12 meses de tratamento e o Lansoprazol está associado a 7% dos casos. Verificou-se ainda que o risco de PAC foi mais elevado em pacientes que tomavam IBPs para a dispepsia ou úlcera péptica do que na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) [45].

Relativamente à utilização das *estatinas*, os estudos realizados demonstraram que a sua utilização está associada a um baixo risco de PAC quer nos doentes sem co-morbilidades quer nos doentes com Diabetes Mellitus em que o risco diminui 30 e 50%, respectivamente [44].

Quanto à utilização de *fármacos anti-hipertensores*, um estudo realizado nos EUA concluiu que a utilização de bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) lipofílicos estão associados a um elevado risco de PAC. Por outro lado, a utilização de diuréticos tiazídicos e IECAs hidrofílicos estão associados a um baixo risco de PAC [44, 46].

Outro estudo demonstrou que os IECAs estão associados a um baixo risco de PAC que varia entre os 20 e os 50% [44].

É fundamental referir que os *corticosteróides inalados* utilizados no tratamento da DPOC e a administração de *agentes imunossupressores* (transplante de células estaminais ou quimioterapia) aumentam o risco de PAC [47].

Finalmente, os *fármacos antipsicóticos* aumentam o risco de PAC em 60% principalmente em idosos que necessitam de internamento hospitalar. Este risco é mais acentuado com a utilização de antipsicóticos atípicos em altas doses [44].

Deste modo, as pneumonias surgem quando existe um desequilíbrio entre os factores de defesa do hospedeiro e os factores de patogenicidade dos microrganismos envolvidos ou, quando estes atingem o ARI em quantidade e virulência suficientes para ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro ou, ainda, quando a eficiência destas defesas se encontra comprometida por mecanismos de imunossupressão.

3. Patologia

A Pneumonia Clássica, cujo agente etiológico mais frequente é o *Streptococcus pneumoniae* - Pneumococos, apresenta 4 fases relativamente às alterações patológicas:

1. Edema alveolar
2. Hepatização vermelha
3. Hepatização cinzenta
4. Resolução

Deste modo, inicialmente existe um *edema alveolar* caracterizado por um exsudato rico em proteínas mas com poucas células inflamatórias e pobre em bactérias. O edema alveolar raramente é observado uma vez que evolui rapidamente para a fase de *hepatização vermelha*. Nesta fase, o exsudato alveolar apresenta muitas hemácias como células predominantes, neutrófilos, fibrina e algumas bactérias. Na terceira fase, *hepatização*

cinzenta, os neutrófilos são as células predominantes e as hemácias pré existentes são destruídas. As bactérias já desapareceram e existe uma deposição abundante de fibrina. Finalmente, surge a fase de *resolução* em que os macrófagos são as células predominantes no exsudato alveolar.

No entanto, convém realçar que este padrão é característico das pneumonias pneumocócicas podendo não ser aplicável a pneumonias de etiologia vírica ou fúngica [3].

4. Epidemiologia

A PAC encontra-se entre as principais patologias a requererem assistência médica, estando associada a elevadas taxas de morbi-mortalidade e a um uso excessivo de recursos de saúde [3, 7, 24].

É um problema major de saúde em todo o mundo, principalmente em doentes com mais de 65 anos que apresentam múltiplas co-morbilidades [10].

De um modo geral, a PAC afecta duas a três vezes mais homens que mulheres [48]. Surge com maior frequência na raça negra e ocorre principalmente nos meses de Inverno [2].

Relativamente à sua incidência, apesar de não existirem dados muito precisos, devido, sobretudo, ao facto de não ser uma doença de declaração obrigatória, sabe-se que é uma doença com elevados níveis de incidência registando importantes variações etárias, regionais e sazonais [8]. Estima-se que a incidência média anual varie de 2,6 a 13,4 casos/1000 habitantes podendo atingir os 20 casos/1000 habitantes nos doentes com mais de 65 anos [49].

A incidência média anual estimada de 1-3 casos / 1000 habitantes no Reino Unido opõe-se a estimativas mais elevadas na Suécia (5 casos /1000 habitantes) e na Finlândia (12 casos / 1000 habitantes) [8].

Em Portugal, ronda os 2,7 casos/1000 habitantes mas chega quase aos 10 casos/1000 habitantes nos indivíduos com mais de 65 anos [50].

Cerca de 70 a 80% dos casos de PAC são tratados no ambulatório e apenas 20 a 30% necessitam de internamento hospitalar. No Reino Unido, cerca de 25 a 30% dos doentes com PAC necessitam de internamento [15]. Segundo o último relatório do Observatório Nacional de Doenças Respiratórias, foram internados, em 2007, mais de 25000 doentes por PAC correspondendo a um valor entre 2,27 e 3,12% do total dos internamentos de adultos. Tem-se assistido a um aumento constante do número de internamentos por pneumonia [10].

Um estudo Português realizado entre 1998 e 2000, concluiu que a idade média de adultos internados foi de 70 anos sendo que 71,6% dos casos teriam mais de 65 anos [51].

Nos países desenvolvidos, as PAC apresentam uma elevada taxa de mortalidade, oscilando entre os 0,1-0,7/1000 habitantes/ano [8]. Nos EUA, a PAC é a principal causa de morte por doenças infecciosas e a 6ª causa global de morte [7, 15].

Em Portugal, a PAC constitui a 5ª causa de morte, com uma taxa de mortalidade de 1 a 2% até aos 18 anos, de 8% entre os 45 e 65 anos e ultrapassando os 18% a partir dessa idade.

Existem importantes variações de mortalidade consoante o local em que o doente é tratado. Nos doentes com PAC tratada em ambulatório a mortalidade é inferior a 5% [8]. No entanto, a mortalidade intra-hospitalar é de 12 a 14%, aumentando para 21,5% nos doentes com mais de 65 anos e para 24,8% nos doentes com mais de 75 anos, constituindo a principal causa de morte nos doentes internados por doença respiratória [4, 7].

Alguns estudos referem que cerca de 5 a 10% dos adultos hospitalizados por PAC necessitam de internamento em UCI, apresentando taxas de mortalidade entre os 25 e 50% [7]. Num estudo prospectivo envolvendo 6 UCIs, em que os dois principais critérios de admissão foram a insuficiência respiratória aguda e/ou choque séptico, a mortalidade foi de 38%. Estima-se que 2,8% dos doentes internados tenham sido submetidos a ventilação

mecânica, apresentando uma taxa de mortalidade de 43,9% [13]. As principais causas de morte em doentes com PAC grave são a hipoxémia refractária, o choque refractário e a falência multiorgânica [22].

Em todos os estudos de PAC, a idade aparece como um importante factor de mortalidade, fazendo com que a população acima dos 65 anos seja alvo de decisões e cuidados particulares [8]. Os principais aspectos relacionados com o aumento de mortalidade e do consumo de recursos são a gravidade da apresentação clínica, idade, necessidade de internamento em UCI e utilização de ventilação mecânica invasiva [11].

O custo global anual associado às PAC excede os 34,4 biliões de euros por ano [52].

5. Etiologia

Existem mais de 100 agentes etiológicos envolvidos na etiologia da PAC - bactérias, vírus, fungos e protozoários.

Porém, mesmo utilizando múltiplos meios de diagnóstico, o agente etiológico não é identificado em 30 a 60 % dos doentes com PAC [4, 7, 15]. Em Portugal, os estudos prospectivos para a identificação dos agentes etiológicos são escassos nomeadamente em ambulatório, no entanto, consegue identificar-se o microrganismo em 13% dos doentes internados [4]. Contudo, admite-se que a maioria dos casos de PAC é provocada por um número relativamente restrito de microrganismos.

Embora existam algumas variações geográficas, o *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais frequente, variando entre 20 a 60% consoante o local onde é adquirido. O *Haemophilus influenzae* está presente em 3 a 10% dos casos e é, muitas vezes, o segundo agente etiológico mais prevalente, verificando-se um aumento da frequência na presença de DPOC [15]. A *Pseudomonas aeruginosa* é um agente etiológico pouco frequente, sobretudo

na ausência de alterações estruturais pulmonares, estando associada a formas graves de PAC [4].

Na tabela 2, enumeram-se os agentes mais frequentes, segundo a gravidade clínica da doença e o local do tratamento [3, 50].

Tabela 2: Etiologia mais frequente da PAC, por gravidade e local de tratamento.

Ambulatório	Internamento	
	Fora da UCI	Na UCI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Legionella spp</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacilos Gram negativos (b)
Vírus respiratórios (a)	<i>Legionella spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Aspiração	
	Vírus respiratórios (a)	

Notas: os microrganismos estão colocados por ordem decrescente de frequência. (a) Vírus *Influenza A e B*, vírus sincicial respiratório VSR, vírus *parainfluenza*. (b) Bacilos Gram negativos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

Adaptado de: Mandell LA et al *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults*. Clin Infectious Dis 2007;44(2):2772 e E Fauci AS et al. Harrison's principles of internal medicine. 17ª ed. New York (NK): McGraw-Hill; 2008. p. 1619-28.

Por outro lado, os microrganismos anaeróbios desempenham um papel significativo nas PAC por aspiração que surgem principalmente nos pacientes com gengivites ou com as vias aéreas muito sensíveis (intoxicação por álcool ou distúrbios convulsivos). A PAC resultante da infecção por anaeróbios pode evoluir com a formação de abscessos, empiemas ou derrames pleurais [15].

Um estudo prospectivo com 507 pacientes tratados em ambulatório realizado no Canadá, demonstrou que o *Mycoplasma pneumoniae* foi o agente etiológico mais comum

(15%) seguido da *Chlamydophila pneumoniae* (12%), *Streptococcus pneumoniae* (6%) e *Haemophilus influenzae* (5%). Porém, o agente etiológico não foi identificado em 50% dos casos [1].

No Japão, foi realizado um estudo prospectivo com 326 doentes tratados em ambiente hospitalar. Neste caso, o *Streptococcus pneumoniae* foi o agente etiológico mais comum (23%) seguido do *Haemophilus influenzae* (7%) e *Mycoplasma pneumoniae* (5%). O agente etiológico foi encontrado em 61% dos casos. Ao contrário dos restantes países ocidentais, no Japão a *Legionella spp* apenas é encontrada em 2% dos casos [1].

No Reino Unido, um estudo realizado com 185 doentes internados na UCI demonstrou que o *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 22% dos casos de PAC seguido de *Legionella spp* (18%), Vírus (10%), *Staphylococcus aureus* (9%) e *Haemophilus influenzae* (4%). O agente etiológico foi identificado em 68% dos casos [13].

Em Portugal, estima-se que de todos os doentes hospitalizados por PAC, esta é causada em 20% dos casos por *Streptococcus pneumoniae*, em 5% por *Haemophilus influenzae*, em 4% por *Legionella spp*. e em 10% por agentes atípicos, principalmente, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae* [53]. Um estudo recente concluiu que os vírus respiratórios são responsáveis por 18% (10 a 31%) dos internamentos hospitalares e o vírus Influenza é a principal causa de PAC vírica [1, 3, 15].

Por outro lado, os fungos são uma causa incomum de PAC em pacientes imunocompetentes. No entanto, surgem com alguma frequência em pacientes imunocomprometidos principalmente, com neutropenia, sob tratamento imunossupressor ou

com infecção por HIV/SIDA. Um estudo retrospectivo realizado na Tailândia examinou 94 doentes internados com PAC provocada por fungos e verificou que o *Aspergillus* foi o agente etiológico encontrado com maior frequência (56%) seguido do *Cryptococcus* (31%) e da *Candida* (4%) [1].

Alguns autores dividem os agentes etiológicos em “típicos” e “atípicos”. Na tabela 3, apresentam-se os agentes mais frequentes (Tabela 3).

Tabela 3: Microrganismos típicos e atípicos mais frequentes.

Microrganismos Típicos	Microrganismos Atípicos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Chalamydomphila psittaci</i>
<i>Streptococcus do grupo A</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Legionella spp</i>
Anaeróbios	
Bactérias Gram negativas (a)	

Notas: (a) *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* ou *Acinetobacter*.

Segundo a ATS e a IDSA, os microrganismos atípicos são responsáveis por 3 a 40% dos casos de PAC [7]. Destes, o *Mycoplasma pneumoniae*, a *Legionella pneumophila* e a *Chlamydomphila pneumoniae* têm vindo a assumir importância crescente, com variações de acordo com o ano, população estudada e localização geográfica [14].

Um estudo recente refere que o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydomphila pneumoniae* estão associadas a PAC graves em doentes com mais de 65 anos e múltiplas comorbilidades [18]. Por outro lado, a *Legionella* é mais prevalente nos países Mediterrâneos e surge nos doentes com PAC moderada e grave [1, 4]. Estes agentes apresentam as seguintes particularidades:

- Crescimento intracelular;
- Não são isolados em meios de cultura nem identificados pela coloração Gram;
- São intrinsecamente resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos;
- São sensíveis ao tratamento com Macrólidos, Fluoroquinolonas e Tetraciclinas.

De salientar que a inclusão do género *Legionella spp* neste grupo não é consensual devido à sua crescente importância e ao padrão de transmissão, quer na comunidade, quer a nível hospitalar [4].

A PAC pode apresentar uma etiologia mista em 10 a 15% dos casos [16]. Foi realizado um estudo prospectivo com o objectivo de identificar o agente etiológico de PAC. Verificou-se que 5,7% das PAC foram provocadas por dois ou mais microrganismos, o *Streptococcus pneumoniae* foi o microrganismo mais frequente surgindo em 67% das infecções mistas, os agentes virusais são os principais agentes associados às infecções por Pneumococos (60%) e a etiologia mista é mais comum em doentes idosos com múltiplas co-morbilidades e com demência [14].

Com base na informação clínica e demográfica existente até ao momento, não é possível afirmar que a PAC é uma doença essencialmente do doente adulto, quando comparada a sua incidência com a da população em idade pediátrica afectada. No estudo Viriato, realizado com o objectivo de identificar as PAC por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, em adultos e crianças verificaram-se os seguintes resultados [54]:

- *Streptococcus pneumoniae*: Adultos – 78,8% Crianças – 21,2%
- *Haemophilus influenzae*: Adultos – 75,4% Crianças – 24,6%
- *Moraxella catharralis*: Adultos – 61,4% Crianças – 38,6%

Um estudo recente refere que a etiologia depende da idade de aparecimento de PAC. Deste modo, os microrganismos encontrados com maior frequência em adultos jovens são a *Moraxella catharralis* (11,5%), o *Streptococcus pneumoniae* (10,1%) e o *Staphylococcus aureus* (10,1%). Nos idosos, os agentes mais frequentes foram o *Streptococcus pneumoniae* (12,3%), *Staphylococcus aureus* (6,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6,1%) [20].

Existem determinados factores epidemiológicos e de risco que permitem sugerir o microrganismo envolvido na etiologia da PAC. Os diversos factores de risco e microrganismos associados são descritos na tabela 4.

Tabela 4: Factores de risco mais comuns e principais microrganismos associados.

Factor de Risco	Microrganismo Provável
Alcoolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaeróbios orais, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC e/ou tabagismo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Doença pulmonar estrutural (ex. Bronquiectasias por Fibrose Quística)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Vírus Influenza A e B
Obstrução endobrônquica	Anaeróbios, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Aspiração, demência e AVC	Anaeróbios orais, bactérias entéricas, Gram negativas
Abcesso Pulmonar	MRSA-AC, anaeróbios orais, fungos endémicos, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , micobactérias atípicas
Diabetes Mellitus	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , Vírus Influenza A e B
Viagem aos vales dos rios Ohio ou St. Lawrence	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Viagem ao sudoeste dos EUA	<i>Hantavírus</i> , <i>Coccidioides</i>
Viagem ao sudoeste asiático	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , vírus Influenza, SARS
Estadia em hotéis nas últimas duas semanas	<i>Legionella spp</i>
Gripe na comunidade	Vírus Influenza, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Exposição a morcegos ou aves	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposição a pássaros	<i>Chlamydomphila psittaci</i>

Exposição a coelhos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposição a ovelhas, cabras e restos do parto gatos	<i>Coxiella burnetii</i> (Febre Q)
Infecção por HIV precoce	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Infecção por HIV tardia	Microrganismos listados na infecção precoce mais <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , Micobacterias atípicas, <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Utilização de drogas por via IV	<i>Staphylococcus aureus</i> , anaeróbios, <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Bioterrorismo	<i>Bacillus anthracis</i> (anthrax), <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella</i> <i>tularensis</i> (Tularemia)

Notas: DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; AVC: Acidente Vascular Cerebral; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; IV: intravenoso;

Adaptado de: Mandell LA et al. *Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia*. Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society, 2000, 31: 383-421; Thomas J. Marrie. *Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community-acquired pneumonia in adults*. Uptodate 2010 and Restrepo M, Anzueto A. *Severe community acquired Pneumonia*. Infect Dis Clin. 2009; 23: 503-520.

Recentemente, foram descobertas espécies de *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes adquiridas na comunidade (MRSA-AC) que surgem em indivíduos previamente saudáveis e sem internamentos recentes [1]. Estas espécies são causa de PAC necrotizante muito grave e podem ser mediadas pela leucocidina de Panton Valentine (LPV). A PAC por MRSA-AC pode estar associada a infecção por vírus Influenza [2].

Parte II – Diagnóstico Clínico

A PAC é uma entidade nosológica com um largo espectro de resposta clínica. A sua apresentação pode ser ligeira e apresentar uma evolução favorável ou, pelo contrário, ser extremamente grave e apresentar um prognóstico muito reservado. Apesar dos enormes progressos no tratamento antimicrobiano, permanece como uma importante causa de mortalidade e de consumo de recursos [8]. Deste modo, o quadro clínico depende da virulência do microrganismo implicado, da eficácia dos mecanismos de defesa do hospedeiro e do início precoce da terapêutica adequada [3, 4].

A maior parte da literatura nacional e internacional encontrada defende a necessidade da coexistência de critérios clínicos e imagiológicos para estabelecer o diagnóstico de PAC.

O diagnóstico de PAC é caracterizado por [4, 6, 53]:

- ✓ Um conjunto de sintomas e sinais consistentes com infecção aguda do tracto respiratório inferior, em que se inclua tosse e pelo menos mais um outro dos seguintes: toracalgia, dispneia ou taquipneia; associados a pelo menos uma das seguintes manifestações sistémicas: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sudorese, arrepios ou mialgias;
- ✓ Alterações no exame físico “de novo” compatíveis com pneumonia;
- ✓ Demonstração imagiológica do infiltrado pulmonar compatível com pneumonia.

1. Semiologia e Exame Físico

Os doentes com PAC apresentam um quadro clínico caracterizado por tosse de início recente acompanhada ou não de expectoração purulenta, mucopurulenta ou hemoptóica, febre (temperatura axilar $> 37,3^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia (temperatura axilar $< 35^{\circ}\text{C}$) [9,10]. Podem apresentar calafrios e/ou sudorese em 40 a 50% dos casos, dispneia grave, dor pleurítica em 30 % dos casos quando existe envolvimento da pleura e alteração da coloração das secreções

respiratórias em doentes com tosse crónica [9]. Cerca de 20% dos doentes apresentam sintomas gastrointestinais como náuseas, vómitos e diarreia [9]. Os principais sintomas constitucionais são fadiga, cefaleias, mialgias, anorexia e artralguas [55]. Desta constelação de sintomas e sinais que definem PAC, a tosse, a dispneia, e a produção de expectoração são os mais frequentes – 90%, 66%, 66%, respectivamente [55].

No entanto, o idoso apresenta-se frequentemente sem febre ou tosse e com sintomas e sinais inespecíficos, nomeadamente confusão mental de início súbito, alterações do equilíbrio, dores abdominais, incontinência urinária e descompensação de patologias associadas. Existe uma diminuição da sintomatologia reportada e dos achados no exame objectivo com consequente atraso diagnóstico e terapêutico [55,56].

O exame físico é fundamental mas apresenta uma sensibilidade e especificidade de 58 e 67%, respectivamente [10]. À inspecção, verifica-se uma diminuição da expansibilidade torácica e, em 45 a 70% dos casos, existem sinais de dificuldade respiratória (SDR) como taquipneia ($FR > 24$ ciclos/minuto) ou utilização dos músculos acessórios [9]. A palpação revela aumento do frémito tóraco-vocal. A percussão evidencia submacicez ou macicez pulmonar que reflectem a existência de condensação pulmonar ou presença de líquido pleural, respectivamente [10]. A auscultação pulmonar é fundamental e associa-se a uma síndrome esteto-acústica com diminuição do murmúrio vesicular, ralas ou ferveores subcrepitantes, broncofonia, sopro tubar e, em determinadas situações atrito pleural [53, 56].

A PAC provocada por MRSA-AC caracteriza-se por sintomas respiratórios severos, hemoptises, febre elevada, leucopenia e hipotensão. Pode ocorrer falência multi-orgânica (alterações da coagulação, aumento das provas de função hepática e anúria) [2].

2. Exames Complementares de Diagnóstico

2.1 Exames Imagiológicos

Radiografia do Tórax:

A radiografia do tórax (incidências pósterio-anterior e de perfil) é o exame *gold standard* para confirmar e estabelecer o diagnóstico de PAC [9]. As imagens obtidas servem ainda como parâmetro para comparações futuras e podem revelar padrões de maior gravidade como derrame pleural, abscesso pulmonar, padrão multilobular ou cavitações, que normalmente estão associadas a infecção por *Staphylococcus aureus* [1, 6, 7].

No entanto, existe alguma falta de sensibilidade da radiografia do tórax na abordagem inicial destes doentes. Em 27% dos casos a radiografia do tórax inicial não mostra qualquer opacidade parenquimatosa; porém, mais de metade destes doentes desenvolve o padrão radiológico característico nas primeiras 48 horas de internamento [57]. Por outro lado, se a avaliação clínica não é compatível com PAC e a radiografia do tórax apresenta alterações sugestivas desse diagnóstico podemos estar na presença de falsos positivos (FP) como, por exemplo, neoplasias, hemorragia ou edema pulmonar e embolia pulmonar [9].

O padrão radiológico característico foi encontrado com menor frequência nos doentes com mais de 65 anos [10].

Existem vários padrões radiológicos associados à PAC de onde se destacam a consolidação lobar, a broncopneumonia, o infiltrado intersticial e as cavitações.

A consolidação lobar está associada a PAC provocadas por agentes “típicos” e caracteriza-se por imagens de consolidação densas não segmentares, homogêneas e uniformes, com bordos bem delimitados, traduzindo o envolvimento de múltiplos alvéolos

contínuos. Existem imagens de broncograma aéreo que traduzem a ausência de lesão nos brônquios.

A broncopneumonia corresponde a uma infecção dos brônquios de pequeno calibre caracterizando-se por infiltrados heterogêneos e algodonosos. Apresenta uma localização segmentar ou multifocal e não tem broncograma aéreo.

Os infiltrados intersticiais estão associados a PAC por agentes “atípicos” e vírus. Atingem preferencialmente os septos interalveolares evidenciando um padrão nodular ou reticulo-micronodular.

As cavitações estão associadas a infecções por anaeróbios, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* [9, 10].

Tomografia Computorizada (TC):

A TC é mais sensível e específica que a radiografia no entanto, raramente é necessária para o diagnóstico de PAC. Eventualmente, pode ser necessária em doentes sem alterações na radiografia do tórax e que apresentam uma elevada suspeita clínica de PAC, no despiste de uma PAC obstrutiva provocada por um tumor ou corpo estranho, e no estudo de cavitações e adenopatias hilares [9].

2.2 Exames Analíticos

Normalmente, a avaliação clínica e radiológica é suficiente para iniciar o tratamento uma vez que os resultados dos exames laboratoriais demoram algum tempo até ficarem disponíveis. Deste modo, os exames laboratoriais de rotina têm pouca utilidade no diagnóstico etiológico. A sua realização deve ser recomendada em todos os doentes hospitalizados, com mais de 65 anos e com múltiplas co-morbilidades. Permitem predizer a gravidade do quadro e o seu impacto nas doenças pré existentes. Deste modo devem ser pedidos:

- Hemograma completo;
- Bioquímica com função hepática e renal;
- Electrólitos;
- Marcadores inflamatórios: o mais usado é a proteína C reactiva que permite diferenciar uma pneumonia de outros quadros não inflamatórios.

A principal alteração laboratorial é a leucocitose, tipicamente entre 15.000 e 30.000 por mm³. A leucopenia também pode ocorrer e normalmente está associada a um pior prognóstico [9].

3. Estratificação da Gravidade e Decisão do Local de Tratamento

Depois de estabelecer o diagnóstico definitivo de PAC é fundamental avaliar a gravidade, tentar determinar a etiologia para estabelecer uma estratégia antimicrobiana adequada e determinar o local de tratamento – ambulatório, enfermaria ou UCI.

A maioria dos doentes é tratada com sucesso em ambulatório. O custo é mais baixo e não existe risco de desenvolver complicações nosocomiais. O aspecto económico não deve ser descurado uma vez que o tratamento hospitalar é 20 vezes mais caro que o tratamento em ambulatório [10].

No entanto, vários estudos mostram que os médicos sobrestimam a gravidade da PAC, hospitalizando um número significativo de doentes de baixo risco de mortalidade, traduzindo-se num consumo desnecessário de recursos de saúde, com os custos adicionais inerentes [55, 56]. Assim, o uso de critérios objectivos de admissão pode diminuir claramente o número de doentes hospitalizados homogeneizando as atitudes clínicas entre instituições e profissionais de saúde [58, 59].

A ATS “ reconhece não haver normas precisas para a admissão de doentes com PAC no hospital, devendo a decisão final ser da competência do clínico após uma adequada avaliação clínica” e refere que “ a decisão de internar ou não o doente é, talvez, a decisão mais importante em todo o curso de uma PAC”.

Deste modo, constitui objectivo prioritário uma estratificação dos doentes de acordo com o risco de morbidade e mortalidade, de modo a fundamentar mais racionalmente a escolha do local de tratamento, exames complementares de diagnóstico a realizar e terapêutica antimicrobiana a adoptar.

3.1 Critérios de gravidade e escalas de estratificação de risco

No presente trabalho serão abordadas as seguintes escalas para estratificar o risco de PAC: normas da *American Thoracic Society* (ATS), critérios da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP), critérios SOAR da *British Thoracic Society* (BTS), modelo prognóstico *Pneumonia Severity Index* (PSI) que foi desenvolvido pelos investigadores do grupo *Pneumonia Patient Outcome Research Team* (PORT), critérios CURB-65 e CRB-65.

De facto, as pontuações destas escalas, numa primeira abordagem do doente com PAC, complementadas pela avaliação médica de factores subjectivos, facilitam e justificam a decisão quanto à necessidade de hospitalização [2].

Normas da ATS:

As normas da ATS, desenvolvidas na década de 90 baseiam-se na existência de um ou vários factores de risco que, quando presentes, se associam a uma maior mortalidade, ou a uma evolução complicada e que, por esta razão devem levar à ponderação do internamento [8].

Tabela 5: Factores de risco de PAC segundo as normas da ATS.

<p>Factores de Risco</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade superior a 65 anos; • Presença de co-morbilidades: Diabetes Mellitus, insuficiência renal ou hepática crónicas e insuficiência cardíaca congestiva; • Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; • Doença estrutural crónica do pulmão: fibrose quística, bronquiectasias. • Alcoolismo crónico • Malnutrição • <i>Status</i> pós-esplenectomia • Suspeita de aspiração gástrica e/ou orofaríngea • Alterações do estado mental
<p>Critérios semiológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frequência respiratória superior a 30 ciclos/minuto • Pressão arterial diastólica ≤ 60 mm Hg ou pressão arterial sistólica ≤ 90 mm Hg • Temperatura axilar $> 38,3^\circ$ C • Evidência de focos sépticos extrapulmonares: meningite, artrite séptica • Confusão mental ou diminuição dos níveis de consciência
<p>Critérios laboratoriais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos $< 4.000/mm^3$ ou $> 30.000mm^3$ • Neutrófilos $< 1.000 mm^3$ • $PaO_2 < 60$ mm Hg ou $PaCO_2 > 50$ mm Hg em ar ambiente • Critérios para ventilação mecânica • Alterações da função renal: creatininémia $> 1,2$ mg/dL ou BUN (<i>blood urea nitrogen</i>) > 20 mg/dL (> 7 mmol/L) • Alterações radiográficas desfavoráveis: envolvimento multilobar, cavitação, derrame pleural ou padrão rapidamente progressivo • Hematócrito $< 30\%$ ou hemoglobina < 9 g/dL.

	<ul style="list-style-type: none">• Evidência de sépsis ou de disfunção orgânica: acidose metabólica, ↑ do tempo de protrombina e do aPTT, ↓ das plaquetas ou aparecimento de D-dímeros >1:40
--	--

Notas: aPTT: tempo de tromboplastina parcial activado.

Adaptado de Pina J. *A pneumonia adquirida na comunidade: O internamento hospitalar*. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2003; II (4): 378-382.

Critérios de Gravidade e Internamento segundo a SPP:

Segundo a *SPP*, existe um conjunto de factores de risco associados a um aumento de morbidade e mortalidade pelo que a observação cuidadosa destes doentes é fundamental para identificar os factores de gravidade como por exemplo: febre elevada ou hipotermia, fácies tóxico, hipotensão arterial ou perturbações do estado de consciência. A presença de taquipneia, cianose, adejo nasal, tiragem e utilização de músculos acessórios da respiração indicam falência respiratória estabelecida ou iminente.

Deste modo, a presença de um ou mais dos seguintes critérios implica referência a um Serviço de Urgência:

- História de co-morbilidades susceptíveis de descompensação ou de evolução menos favorável, tais como, alcoolismo crónico, Diabetes Mellitus, esplenectomia, doença neoplásica, cérebro-vascular ou respiratória crónica e insuficiência cardíaca, renal ou hepática;

- Suspeita de aspiração ou alteração do estado de consciência;
- Temperatura < 35°C ou ≥ 40°C;
- Frequência respiratória ≥ 30 ciclos/minuto;
- Frequência cardíaca ≥ 125/minuto;
- TA sistólica < 90 mmHg e TA diastólica ≤ 60 mmHg;
- Todas as situações de previsível tratamento ambulatorio inadequado.

Por outro lado, existe um conjunto de critérios associados a PAC de maior gravidade e que justificam o internamento:

- Alteração do estado de consciência com obnubilação e desorientação no tempo e no espaço;

- Temperatura $< 35^{\circ}$ ou $>40^{\circ}$;

- FR ≥ 30 ciclos/minuto;

- FC ≥ 125 /minuto;

- TA sistólica < 90 mmHg ou TA diastólica inferior ≤ 60 mmHg;

- Leucócitos $< 4.000/mm^3$ ou $> 20000/mm^3$;

- Hemoglobina $< 9,0$ g/dl ou hematócrito $<30\%$;

- Ureia ≥ 60 mg/dl;

- Albuminémia < 35 g/l;

- Hemoglobina $< 9,0$ g/dl;

- pH $< 7,35$ – acidose;

- PaO₂ < 60 mmHg ou PaCO₂ > 45 mmHg com FiO₂ a 21%;

- Alterações sugestivas de coagulação intravascular disseminada (CID);

- Envolvimento multilobar na radiografia do tórax, cavitação ou derrame pleural.

Na presença destes critérios, o internamento deve ser ponderado. Se existirem dois critérios o doente deve ser internado. A idade superior a 65 anos, isoladamente, não deve ser um critério de internamento hospitalar [4].

Em Portugal, cerca de 20 a 30% dos casos de PAC tratados no hospital correspondem a doentes sem critérios clínicos de internamento que são internados devido a factores sociais. Deste modo, os principais critérios não clínicos de internamento hospitalar são [53]:

- Doente sem via oral acessível;

- Utilizadores de substâncias IV;
- Alcoolismo crónico;
- Contexto de pobreza extrema ou isolamento social;
- Défice cognitivo;
- Incapacidade para realizar as actividades quotidianas;
- Doente sem garantias de adesão à terapêutica.

Critérios SOAR da BTS:

Os critérios SOAR da BTS são bons preditores de gravidade nos pacientes com PAC. Avaliam a pressão arterial sistólica (PAS) < 90mmHg, a oxigenação (P/F<250), a idade (>65 anos) e a frequência respiratória (≥ 30 cpm). Definem PAC grave pela presença de ≥ 2 dos 4 critérios acima referidos utilizando a pior relação PaO₂/FiO₂ como um critério de gravidade. No entanto, não inclui a ureia sérica nem a presença de confusão mental na classificação de gravidade. Permite uma boa estratificação de risco em idosos [11].

Pneumonia Severity Index (PSI) de PORT:

Em 1998, foi desenvolvida uma das escalas de estratificação da gravidade da pneumonia mais divulgadas e recomendadas – *Pneumonia Severity Index (PSI)* – que foi desenvolvida pelos investigadores do grupo *Pneumonia Patient Outcome Research Team (PORT)*. É um modelo prognóstico utilizado para avaliar a probabilidade de morte, no entanto, não avalia correctamente a gravidade da doença [11].

Este modelo assenta em três componentes: identificação de factores preditivos de gravidade, pontuação de cada factor, de acordo com a sua força preditiva, criando-se um sistema de pontuação que constitui a base do modelo e estratificação dos doentes em classes de gravidade de acordo com a pontuação. Deste modo, o médico atribui pontos a 20 variáveis

incluindo 3 dados demográficos, 5 co-morbilidades existentes, 5 alterações no exame físico e 7 alterações nos exames laboratoriais e imagiológicos (Quadro 1). Porém, o PSI é pouco prático em contexto de urgência [8].

Quadro 1: Algoritmo e sistema de pontuação do PSI, do estudo PORT.

Característica	Pontuação
Factores demográficos	
Idade (sexo masculino)	Idade (anos)
Idade (sexo feminino)	Idade (anos) – 10
Residência em lar	+10
Co-morbilidades associadas (1)	
Doença Neoplásica Activa	+30
Doença Hepática Crónica	+20
Insuficiência Cardíaca Congestiva	+10
Doença Cérebro Vascular	+10
Doença Renal Crónica	+10
Alterações no exame físico	
Alteração do estado de consciência (2)	+20
Frequência Respiratória ≥ 30 / min	+20
Pressão arterial sistólica < 90 mm Hg	+20
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Pulso ≥ 125 /min	+10
Alterações laboratoriais e radiográficas	
pH arterial $< 7,35$	+30
BUN ≥ 30 mg/dl (Ureia ≥ 64 mg/dl)	+20
Sódio < 130 mmol/l	+20
Glucose ≥ 250 mg/dl	+10
Hematócrito $< 30\%$	+10
PaO ₂ < 60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

Notas: 1. Doença Neoplásica: qualquer neoplasia (excepto carcinoma basocelular ou de células escamosas da pele) que se encontre activa ou tenha sido diagnosticada até um ano antes; Doença hepática: diagnóstico clínico ou histológico de cirrose ou outra forma de doença hepática crónica como hepatite crónica activa; Insuficiência cardíaca congestiva: disfunção ventricular sistólica ou diastólica; Doença cérebro-vascular: diagnóstico clínico de AVC ou AIT ou AVC documentado por TAC ou RMN; Doença renal: história de doença renal crónica ou alterações da ureia e creatinina. 2. Alteração do estado de consciência: coma, estupor ou desorientação aguda em relação à pessoa, espaço ou tempo.

De seguida, deve ser efectuada a soma das pontuações das características que existam e colocar o doente na respectiva classe de gravidade que, por sua vez, orienta para o local onde o doente deve ser tratado [7]. Com base no *score* obtido, os doentes são classificados em 5 classes de risco, cada uma das quais com a respectiva taxa de mortalidade a 30 dias e recomendações sobre o local de tratamento (Quadro 2) [8].

Quadro 2: Sistema de pontuação, classes de gravidade e local de tratamento do PSI do estudo PORT.

Score	Classe	Taxa de mortalidade	Local de tratamento
-	I	0,1%	Ambulatório
≤ 70	II	0,6%	Ambulatório
71-90	III	0,9 a 2,8%	Internamento (a)
91-130	IV	8,2 a 9,3%	Internamento
>130	V	27 a 29,2%	Internamento

Nota: (a) devem permanecer internados em observação até que seja possível tomar uma decisão definitiva.

Adaptado de: Pina J. *A pneumonia adquirida na comunidade: O internamento hospitalar*. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2003; II (4): 378-382.

Um doente apenas poderá ser incluído na classe I se não tiver mais de 50 anos nem nenhuma das seguintes co-morbilidades (doença neoplásica, ICC, doença cérebro-vascular, doença renal crónica ou doença hepática crónica) ou alterações semiológicas (alteração do estado de consciência, pulso ≥ 125 bpm, frequência respiratória ≥ 30 cpm, TA sistólica < 90 mmHg, Temperatura < 35 °C ou > 40 °C). Caso exista um destes onze factores indicados, o doente não poderá integrar a classe de risco I.

Os doentes das classes I e II são tratados em ambulatório. Por outro lado, os doentes que pertencem às classes IV e V devem ser internados. Relativamente aos doentes que integram a classe III, admite-se que, apesar de poderem ser tratados em ambulatório, possam ter um internamento de curta duração a fim de se avaliar a resposta inicial à terapêutica.

Limitações:

Embora este modelo preditivo seja muito útil, apresenta algumas limitações na aplicação ao doente individual, devido, por exemplo, ao peso excessivo da idade, o que pode prejudicar a estratificação dos doentes mais jovens [22].

Por outro lado, a ausência de co-morbilidades de grande importância como DPOC, Diabetes Mellitus, distúrbios cognitivos e doença coronária diminui a precisão deste método e subestima o resultado [25].

A exclusão de doentes com imunossupressão grave, hipoxémia, problemas sociais graves, descompensação de doença crónica ou doenças neuromusculares limita a sua precisão [4, 11].

Por fim, é pouco prático em contexto de urgência uma vez que necessita da avaliação de 20 variáveis e não avalia correctamente a gravidade da doença.

Recentemente foi feito um estudo que comparou o índice PSI 20 e os critérios CURB-65 no qual os autores concluíram que o índice PSI 20, mais complexo e, no nosso entender, clínica e laboratorialmente muito mais abrangente, era capaz de identificar, com menor margem de erro, os doentes de baixo risco (candidatos a serem tratados em ambulatório) do que as pontuações CURB, de facto mais simples [12].

Critérios CURB-65 e CRB-65:

Os critérios CURB-65 são uma modificação dos critérios originais da *British Thoracic Society* (BTS). Têm como principais objectivos estratificar a gravidade da pneumonia e indicar o melhor local de tratamento. Os critérios CURB-65 são mais sensíveis que os critérios PSI para avaliar a mortalidade em pacientes idosos [22]. São simples e utilizam-se

em contexto de urgência, no entanto, são pouco rigorosos uma vez que incluem apenas 5 critérios:

- Desorientação de “novo” em relação a pessoas, tempo ou espaço;
- Ureia plasmática > 7 mmol/l (>40 mg/dl);
- Frequência Respiratória \geq 30 ciclos/minuto;
- TA sistólica < 90 e TA diastólica \leq 60 mm/Hg;
- Idade \geq 65 anos.

Cada um dos critérios vale 1 ponto. Com base no *score* obtido (0 a 5), os doentes são categorizados em grupos cada um dos quais com a respectiva taxa de mortalidade aos 30 dias e recomendações sobre o local de tratamento.

Tabela 6: *Score* CURB-65.

Score	Taxa de mortalidade aos 30 dias (%)	Recomendações
0 a 1	1,5%	Baixo risco. Ambulatório
2	9,2%	Risco intermédio. Internamento (a)
\geq 3	22%	Risco elevado. Internamento (b)

Notas: (a) Duas opções de tratamento: internamento a curto prazo até estabilização clínica ou tratamento em ambulatório mas com supervisão hospitalar. (b) *Score* de 4 ou 5: necessita de internamento na UCI.

Adaptado de British Thoracic Society. *British Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia*. Thorax 2009; 64 (3) and Rebello L, Salluh J. *Estratificação da gravidade de doentes com PAC*. Pulmao R J. 2009; 2: 26-32.

A decisão de internar deve resultar da avaliação dinâmica do doente durante as primeiras 24 horas após a admissão no SU. Nos critérios variáveis, deve ser considerado o pior valor obtido. Porém, os critérios CURB-65 não são capazes de reconhecer os doentes com PAC grave que necessitam de internamento em UCI [11].

Apesar da sua simplicidade, é necessário efectuar uma colheita de sangue venoso para verificar o valor da ureia. No sentido de tornar a avaliação mais rápida, omitiu-se a determinação da ureia no plasma e criaram-se os Critérios CRB-65 [6, 10].

Tabela 7: Score do CRB-65.

Score	Taxa de mortalidade aos 30 dias (%)	Recomendações
0	0%	Baixo risco. Ambulatório
1	4,1%	Risco moderado. Internamento (a)
2	18,7%	Risco moderado. Internamento
3	43,5%	Risco elevado. UCI
4	54,6%	Risco elevado. UCI

Notas: (a) Duas opções de tratamento: internamento a curto prazo até estabilização clínica ou tratamento em ambulatório mas com supervisão hospitalar.

Adaptado de British Thoracic Society. *British Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia*. Thorax 2009; 64 (3) and Rebello L, Salluh J. *Estratificação da gravidade de doentes com PAC*. Pulmao R J. 2009; 2: 26-32.

Um estudo prospectivo realizado nos EUA concluiu que a performance do CRB-65 é semelhante à do CURB-65 e PSI. Deste modo, o CRB-65 pode ser utilizado em contexto de Urgência na decisão do local de tratamento [11].

3.2 PAC no ambulatório

A maioria dos doentes com PAC é tratada com sucesso no domicílio, no entanto, todos os doentes com PAC devem realizar uma radiografia do tórax (póstero-anterior e perfil) para confirmação diagnóstica, sem prejuízo do início atempado da terapêutica. A radiografia do tórax é o exame de eleição e é obrigatória em todos os doentes com mais de 50 anos, fumadores activos pelo risco acrescido de neoplasia [4, 6].

Normalmente, a investigação etiológica não é necessária. Contudo, existem algumas situações específicas em que pode ser necessário realizar alguns exames de investigação etiológica:

- Exame da expectoração pode ser realizado em doentes que não respondem ao tratamento empírico inicial;
- Exame da expectoração para pesquisar *Mycobacterium tuberculosis* pode ser necessário em doentes com tosse produtiva persistente, mal estar generalizado, sudorese nocturna, perda de peso ou presença de factores de risco para tuberculose;
- Pesquisa de Antígenos na urina, PCR das amostras do aparelho respiratório superior e inferior ou exames serológicos podem ser realizadas em doentes com suspeita de Doença dos Legionários ou em infecções epidémicas por *Mycoplasma pneumoniae*.

Todos os doentes devem ser submetidos a uma reavaliação médica entre a 6^a e 8^a semanas. Porém, pode ser necessário realizar uma reavaliação médica urgente em caso de agravamento ou após 48 a 72 horas se não houver melhoria da sintomatologia [4, 6].

3.3 PAC na enfermaria e UCI

O último consenso nacional, publicado pela SPP, quanto à abordagem hospitalar de PAC, recomenda, em todos os pacientes hospitalizados por PAC, a realização de vários exames complementares de diagnóstico:

- *Radiografia do tórax pósterio-anterior e perfil*: é um exame importante para confirmar o diagnóstico, avaliar a extensão, detectar complicações ou doenças associadas e avaliar a evolução;
- *Gasometria arterial e oximetria de pulso*: são fundamentais principalmente em doentes com doença respiratória crónica e em todos os doentes com sinais de sofrimento

respiratório. Nos doentes com doença respiratória prévia pode optar-se por realizar inicialmente a oximetria de pulso realizando a gasometria naqueles que apresentem uma saturação de O₂ ≤ 95%;

- *Exames laboratoriais de avaliação geral:* hemograma com fórmula leucocitária e contagem de plaquetas, provas de coagulação, ionograma, glicémia, perfil hepático, provas de função renal e proteína C reactiva (PCR). São exames muito importantes na identificação de doentes com risco de evolução mais complicada. Por outro lado, a proteína C reactiva é um bom marcador de fase aguda, útil na abordagem inicial podendo ser o único parâmetro alterado nos idosos.

Todos os doentes internados devem ser reavaliados clinicamente com frequência nas primeiras 24 a 48 horas até estabilização ou melhoria [9].

A nível hospitalar, pode ser necessário realizar os seguintes exames de esclarecimento diagnóstico [4, 6, 10]:

- *Hemoculturas* em todos os doentes com PAC moderada e severa preferencialmente, antes do início da antibioterapia e independentemente da presença de febre;

- *Cultura da expectoração* em doentes com PAC moderada que apresentam expectoração purulenta e sem antibioterapia prévia, em todos os doentes com PAC severa e em doentes com pesquisa de antígenos para *Legionella spp* positiva;

- *Coloração Gram da expectoração* em doentes com PAC severa ou com complicações e pode indicar, de imediato, o agente etiológico envolvido;

- *Pesquisa de Antígenos do Streptococcus pneumoniae e Legionella spp na urina* foi considerada uma medida opcional apresentando recomendações específicas;

- *Técnicas de Biologia Molecular (PCR) e Exames Serológicos* para pesquisa de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, vírus e agentes etiológicos atípicos;
- *Toracocentese com análise da amostra* quando existir derrame pleural com mais de um 1 cm na radiografia do tórax em decúbito lateral;
- *Meios de diagnóstico invasivos (broncoscopia e punção aspirativa trans-torácica)* podem ser necessários em último recurso na PAC refractária ao tratamento.

Cerca de 5 a 10% dos doentes internados na enfermaria necessitam de internamento nas UCI. Apesar de cada UCI apresentar as suas especificidades e a sua política de admissões, actualmente estão validados como critérios de internamento:

- Um critério *major* (necessidade de ventilação mecânica ou choque séptico) ou dois critérios *minor* (frequência respiratória ≥ 30 c/min; neutropenia; confusão; BUN ≥ 20 mg/dl; hipotermia; TA sistólica ≤ 90 mmHg, envolvimento multilobar e PaO₂/FiO₂ < 250) [4].

Todos os doentes com alta hospitalar devem ser reavaliados entre a 6^a e a 8^a semanas mesmo que a evolução seja favorável. Nesta reavaliação, o controlo radiográfico está indicado nos doentes com mais de 50 anos, fumadores activos e nos doentes em que se verifique persistência da sintomatologia. Se após a alta hospitalar se verificar persistência ou agravamento da sintomatologia, o doente deve recorrer de imediato ao serviço de urgência.

Parte III – Diagnóstico Etiológico

1. Considerações Gerais

Apesar da história clínica detalhada, de um exame físico cuidadoso e dos exames radiográficos de rotina, normalmente não é possível identificar o agente etiológico com certeza em 30 a 60% dos casos. Não existe um único teste capaz de identificar todos os potenciais microrganismos e todos os exames apresentam limitações [3, 4].

A utilização prévia de antibióticos, uma história de Hipertensão Arterial (HTA) e concentrações plasmáticas relativamente baixas de proteína C reactiva (<300 mg/dl) na admissão hospitalar estão associadas a um aumento do risco da não identificação do agente etiológico [19].

Num estudo realizado em Portugal, o agente etiológico da PAC foi identificado em 10 a 25% dos casos, principalmente, através do exame directo e cultural da expectoração em 20% (10 a 40%) dos casos e por hemocultura em 7% (5 a 10%) dos casos.

A identificação do agente etiológico apresenta algumas vantagens [21]:

- Conhecimento epidemiológico dos microrganismos causadores de PAC principalmente, *Legionella spp.* e vírus *Influenza A e B*;
- Adequação ou restrição da terapêutica empírica inicialmente instituída e, assim, diminuição o risco de resistência;
- Inferir as tendências de resistência e definir esquemas de terapêutica empírica, ajustados à realidade da população-alvo local;
- Identificados de alguns microrganismos importantes para a Saúde Pública como *Mycobacterium tuberculosis* e vírus *Influenza*.

Apesar de nunca se considerar incorrecta a realização de testes diagnósticos, as recomendações continuam controversas uma vez que os resultados dos exames microbiológicos de rotina apresentam muitos falsos negativos, são inespecíficos e o tratamento dirigido ao microrganismo específico não altera as taxas de mortalidade por PAC [56].

A IDSA recomenda a realização de cultura e Gram da expectoração para ajustar o tratamento empírico, designadamente em doentes com suspeita de infecção por microrganismos resistentes ao tratamento como o MRSA – AC [7]. Por outro lado, a ATS não recomenda a realização destes exames porque alguns estudos referem que o agente etiológico não é identificado em 40 a 50% dos casos.

As recomendações para investigação etiológica dependem da gravidade da doença (critérios CURB-65) e do seu local de tratamento [6]. Na tabela 8, faz-se referência aos principais exames de diagnóstico etiológico.

Tabela 8: Exames de diagnóstico etiológico consoante a gravidade da PAC e o local de tratamento.

Gravidade da PAC	Local de tratamento	Exames de diagnóstico etiológico
Baixa (CURB-65 = 0-1)	Ambulatório	- Não são realizados por rotina. - PCR. - Pesquisa de antigénios na urina. - Testes serológicos (1).
Baixa (CURB-65 = 0-1 mas internamento indicado por motivos sociais, por exemplo)	Internamento	- Não são realizados por rotina. - PCR. - Pesquisa de antigénios na urina. - Testes serológicos (1).
Moderada (CURB-65 = 2)	Internamento	- Hemoculturas. - Cultura e Gram da expectoração. - Pesquisa de antigénio pneumocócico na urina.

		<ul style="list-style-type: none"> - Cultura, Gram e pesquisa de antígeno pneumocócico no líquido pleural. - PCR e testes serológicos (1). - Pesquisa do antígeno de <i>Legionella pneumophila</i> na urina, cultura da expectoração e testes de imunofluorescência directa se existir suspeita de Doença dos Legionários.
Elevada (CURB-65 = 3-5)	Internamento	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoculturas. - Cultura da expectoração. (3) - Pesquisa de antígeno pneumocócico na urina. - Cultura, Gram e pesquisa do antígeno pneumocócico no líquido pleural. - Pesquisa do antígeno de <i>Legionella pneumophila</i> na urina, cultura da expectoração e testes de imunofluorescência directa se existir suspeita de Doença dos Legionários. (2) - Investigação para microrganismos atípicos e vírus (4): PCR e serologia com imunofluorescência directa para <i>Mycoplasma pneumonia</i>, <i>Chlamydia spp</i>, vírus <i>Influenza A e B</i>, vírus <i>Parainfluenza 1 e 3</i>, <i>Adenovírus</i> e <i>VSR</i>.

Notas: 1. Os testes serológicos são mais utilizados que a PCR na pesquisa de vírus e agentes atípicos. 2. Doentes com factores epidemiológicos sugestivos de Doença dos Legionários. 3. Considerar a utilização de técnicas invasivas como broncoscopia ou punção aspirativa percutânea para obter os produtos biológicos. 4. Em doentes que não respondem aos antibióticos beta-lactâmicos ou com suspeita de PAC por agentes atípicos e vírus.

Adaptado de: British Thoracic Society. *British Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia*. Thorax 2009; 64 (3).

Deste modo, os exames complementares de diagnóstico mais solicitados para a investigação etiológica são a coloração Gram e cultura da expectoração, a hemocultura, a pesquisa de antígenos na urina, as técnicas de Biologia Molecular (PCR) e as técnicas serológicas.

Os Biomarcadores (PCT, proteína C reactiva, pró-adrenomedulina, copeptina, peptídeos natriuréticos, cortisol, marcadores da coagulação) começam a ter um papel muito importante na investigação etiológica, na estratificação do risco, na monitorização do tratamento e no estabelecimento do prognóstico.

O Sulfeto de Hidrogénio (H₂S) plasmático ainda se encontra nas fases iniciais de investigação.

2. Exames de Diagnóstico Etiológico

2.1 Métodos Microbiológicos

Os métodos microbiológicos – coloração com Gram e as culturas – são baratos e permitem planear esquemas terapêuticos apropriados de um modo seguro. Não colocam o doente em risco, não necessitam de equipamento sofisticado e orientam o prognóstico.

No entanto, devem ser realizados antes do início do tratamento antibiótico e apresentam uma rentabilidade diagnóstica baixa - inferior a 10% [41].

A expectoração é o principal produto biológico utilizado. Porém, os idosos e os doentes desidratados podem não conseguir fornecer quantidades adequadas de expectoração. Nos doentes internados em UCI, os produtos biológicos são obtidos por aspiração profunda ou lavagem bronco alveolar e devem ser enviados o mais rápido possível para o laboratório [9, 10].

A broncoscopia por fibra óptica pode aumentar a rentabilidade diagnóstica, especialmente, em doentes que não conseguem expectorar com eficácia e quando o tratamento não é eficaz [21].

Indicações: [4, 9]

- Doentes com múltiplas co-morbilidades que predisponham à prevalência aumentada de microrganismos menos habituais ou resistentes;
- Suspeita de infecções por microrganismos cuja identificação seja diagnóstica como por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* e *Pneumocystis jiroveccii*;
- Doentes internados na UCI;
- Ineficácia da antibioterapia empírica;
- Alcoolismo crónico activo;
- Doenças pulmonares obstrutivas graves;
- Pesquisa de Antígenos para *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella spp.* positivas.

A pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* deve ser sempre efectuada nos casos mais arrastados, com tosse produtiva durante mais de 15 dias acompanhados de deterioração do estado geral e sudação nocturna [4].

Convém realçar que quando existe derrame pleural com mais de 1 cm de altura na radiografia do tórax em decúbito lateral, a cultura do líquido pleural pode ser muito útil [9].

2.1.1 Coloração de Gram

Descrição da técnica:

A coloração de Gram, desenvolvida em 1884 pelo médico dinamarquês Christian Gram, é um dos métodos de coloração mais aplicados em Bacteriologia. Este método permite um estudo morfológico mais preciso e permite subdividir as bactérias em dois grandes grupos: Gram positivas que têm a capacidade de reter o primeiro corante usado (cristal violeta) e Gram negativas que não conseguindo reter o primeiro corante, adquirem a cor do

segundo, após a lavagem com o solvente orgânico. Este facto deve-se à diferença na espessura da camada de peptidoglicano existente na parede bacteriana. Assim, a camada espessa das Gram positivas, depois de colapsar sob o efeito desidratante do etanol, não permite a saída do corante, um complexo formado pelo cristal violeta e pelo iodo. Pelo contrário, a camada fina das Gram negativas mesmo colapsada não evita a saída do corante ficando a célula incolor, e, por isso, é necessário usar um segundo corante, a fucsina diluída.

A validade da coloração com Gram depende de vários factores [2]:

- Colheita da amostra de expectoração;
- Tempo de transporte até ao laboratório de microbiologia;
- Processamento da amostra;
- Aplicação dos critérios citológicos;
- Tratamento antibiótico prévio;
- Experiência do patologista.

A coloração com Gram permite identificar alguns microrganismos pelo seu aspecto característico – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e bactérias gram negativas. No entanto, o seu principal objectivo é confirmar se a amostra é ou não adequada para cultura. Neste sentido, uma amostra está apropriada para cultura se apresentar mais de 25 neutrófilos e menos de 10 células epiteliais escamosas por campo [9, 10].

Indicações:

- Doentes com PAC moderada a severa ou complicações podendo dar uma indicação sobre o agente etiológico [6].

Rentabilidade diagnóstica:

Quando estes critérios são correctamente aplicados, a especificidade para a identificação do *Streptococcus pneumoniae* é de 90% [2].

No entanto, a sensibilidade e especificidade desta técnica são de 15 e 11%, respectivamente, podendo existir falsos positivos devido à presença de contaminação orofaríngea [33].

2.1.2 Cultura da Expectoração

Descrição da técnica:

O estudo microscópico da morfologia, a disposição relativa e mesmo a interpretação das propriedades de coloração, são praticamente sempre insuficientes para se fazer a identificação das bactérias. Deste modo, a realização da Cultura é fundamental e os seus principais objectivos são:

- Obtenção de grande quantidade de bactérias;
- Estudo das características culturais da cada bactéria;
- Obtenção de estirpes isoladas;
- Quantificação das bactérias por unidade de volume do produto biológico;
- Obtenção de produtos bacterianos como toxinas;
- Estabelecer uma boa correlação com a clínica e com a coloração Gram.

Indicações:

- Doentes com PAC moderada que apresentem expectoração purulenta e sem antibioterapia prévia;
- Doentes com PAC severa nos quais a pesquisa de antígenos para *Legionella* foi positiva.

- Doentes com PAC severa sem evidência de melhoria clínica;

Rentabilidade diagnóstica:

A sensibilidade e especificidade destes métodos de identificação são muito variáveis e mesmo nos casos confirmados de PAC por *Streptococcus pneumoniae*, a sensibilidade da cultura das amostras é inferior a 50% [9].

Quando o *Streptococcus pneumoniae* ou o *Haemophilus influenzae* são os agentes etiológicos, as culturas apresentam alguns falsos negativos porque o seu crescimento apresenta pouca selectividade. Por outro lado, o *Staphylococcus aureus* e as bactérias Gram negativas apresentam taxas de crescimento muito específicas e são reconhecidas com maior facilidade [9].

2.2 Hemoculturas

Considerações gerais:

As hemoculturas devem ser realizadas preferencialmente nas primeiras 24 horas de admissão, antes do início da antibioterapia e independentemente da presença de febre [42].

Apresentam uma sensibilidade de 5 a 14% e alguns dos resultados falsos positivos - 10% - surgem principalmente em internamentos hospitalares muito longos ou após utilização prolongada de antibióticos como a Vancomicina [2, 4].

A bacteriémia está associada a um aumento da mortalidade e surge predominantemente, na ausência de antibioterapia prévia, insuficiência hepática crónica e hipotensão sistólica [9].

O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico isolado com maior frequência sendo muito importante para monitorizar os seus padrões de resistência [2, 9].

Indicações:

- PAC moderada ou severa;
- PAC ligeira desde que estes doentes tenham factores de risco importantes como, por exemplo, neutropenia acentuada, asplenia, deficiência de complemento, doença hepática crónica [1, 6].

2.3 Pesquisa de Antígenos na urina

Considerações Gerais:

A pesquisa de antígenos na urina é um teste barato, de fácil realização e rápido que fornece os resultados em 15 minutos a 3 horas [40]. São testes muito sensíveis e específicos que têm a capacidade de detectar antígenos mesmo após o início do tratamento antibiótico e semanas depois do início da doença [4, 39]. Apresentam maiores sensibilidade e especificidade que os métodos microbiológicos e identificam os microrganismos de 30 a 40% dos doentes que não conseguem fornecer boas amostras de expectoração [9]. Permitem ainda ajustar a antibioterapia e reduzem o seu tempo de utilização [40].

No entanto, apresenta alguns falsos positivos e não tem a capacidade de realizar o Teste de Sensibilidade a Antibióticos (TSA).

Actualmente, existem vários testes disponíveis para detectar antígenos do *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella pneumophila* na urina. Porém, já existem testes rápidos com antígenos para o vírus Influenza e testes directos com anticorpos fluorescentes

para o Vírus Influenza e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) embora com sensibilidades reduzidas [1].

Legionella spp:

A pesquisa de *Legionella spp* é realizada com o imunoensaio enzimático (EIA) Binax NOW® de Portland. [39, 40] Esta pesquisa recomenda-se para todos os doentes com PAC severa ou com factores de risco específicos [6].

O teste para a *Legionella pneumophila* apresenta uma sensibilidade e especificidade de 90 e 99%, respectivamente [1]. Porém, apenas detecta o sorotipo tipo 1 que é responsável por 80% dos casos de Doença dos Legionários adquirida na comunidade [39].

Na tabela, efectua-se uma comparação entre as características da cultura e da pesquisa de antígenos na urina.

Tabela 9: Comparação entre a cultura e a pesquisa de antígenos na urina.

Características do Teste	Cultura	Pesquisa de Antígenos na urina
Espécies detectadas	Todas	<i>Legionella pneumophila</i> tipo 1
Tempo	≥ 3 dias	15 minutos
Técnica	Difícil – elevadas taxas de FN	Fácil – poucos FN
Sensibilidade	<10 a 80%	70 a 80%
Especificidade	100%	>99%

Notas: FN: falsos negativos.

Adaptado de: Helbig, Uldom, SA, Bernander, S, et al. *Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease.* J Clin Microbial; 41:838

Streptococcus pneumoniae:

Esta pesquisa é realizada com testes imunocromatográficos (ICT) muito rápidos. A pesquisa de deste agente etiológico está indicada na PAC moderada e severa [40].

O teste para o *Streptococcus pneumoniae* apresenta uma sensibilidade entre 50 e 80% e a sua especificidade é superior a 90% [2, 10]. No entanto, a sensibilidade e especificidade podem ser baixas em doentes sem bacteriémia [9].

Um estudo recente concluiu que a pesquisa de antigénios do pneumococo na urina apresenta uma sensibilidade de 82,1% nas PAC com bacteriémia e 78,3% nas PAC sem bacteriémia [40].

Outro estudo prospectivo, com 65 doentes portadores de PAC pneumocócica, previamente confirmada por cultura, verificou que o antigénio urinário foi identificado em 51% dos casos, dos quais 65% tinham bacteriémia [16].

2.4 Técnicas de Biologia Molecular – Polimerase Chain Reaction (PCR)

Considerações gerais:

A PCR é uma técnica de excelência na identificação de vírus respiratórios e agentes etiológicos atípicos (Tabela 10) que utiliza amostras de sangue ou de expectoração e aspirados da nasofaringe como principais produtos biológicos. As técnicas de PCR conseguem detectar múltiplos vírus respiratórios em simultâneo mesmo após o início tratamento antibiótico [33].

Tabela 10: Principais microrganismos pesquisados pela PCR.

Bactérias	Vírus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Influenza A e B</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Parainfluenza 1, 2 e 3</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	Vírus Sincicial Respiratório
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Adenovírus
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Metapneumovírus
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Coronavírus
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	

Modalidades e Correlações Clínicas:

Existem várias modalidades de PCR:

- PCR convencional simplex
- PCR em tempo real simplex
- PCR em tempo real triplex SYBR sem extracção de DNA
- PCR em tempo real multiplex

A PCR convencional apresenta 3 etapas: extracção do DNA, amplificação por PCR, análise dos resultados com electroforese e hibridização. Por outro lado, a PCR em tempo real é mais rápida e tem um menor risco de contaminação [37].

A PCR em tempo real multiplex aumenta a rentabilidade diagnóstica em 12% dos casos, principalmente, quando os resultados da cultura de expectoração, hemocultura e pesquisa de antígenos na urina são negativos. Por outro lado, é mais rápida e tem maior sensibilidade que as técnicas serológicas na identificação de vírus [34].

No entanto, não permite a identificação de todos os vírus envolvidos na etiologia da PAC, não permite a realização de Testes de Susceptibilidade a Antibióticos, é mais cara e não reduz a utilização de antibióticos nem o tempo de internamento [33].

Foi realizado um estudo nos EUA com o objectivo de comparar a eficácia da PCR em tempo real multiplex com os outros métodos de diagnóstico microbiológico. Deste modo foram recolhidas amostras de sangue e expectoração de 105 adultos com infiltrados radiológicos compatíveis com PAC e obtiveram-se as seguintes conclusões [9]:

- A PCR em tempo real multiplex tem maior eficácia diagnóstica que os métodos de diagnóstico microbiológico (76% vs 50%);

- A PCR em tempo real multiplex é mais sensível e específica na identificação de vírus e agentes atípicos;

- Os vírus identificados com maior frequência foram: Rhinovirus (32%), Coronavírus (25%), Influenza (22%) e Parainfluenza (15%).

- Os resultados da PCR em tempo real multiplex são obtidos em menos de 6 horas.

Noutro estudo prospectivo realizado com PCR em tempo real multiplex em doentes hospitalizados por PAC, verificou-se que a rentabilidade diagnóstica aumentou em 57%. Os vírus mais frequentes foram o Coronavírus (17%), o vírus *Parainfluenza* (6%) e o vírus *Influenza* (4%) [38].

Têm sido desenvolvidos vários ensaios de PCR em tempo real multiplex para detectar os genes de *Streptococcus pneumoniae* (genes *lytA*, *ply*, *psaA* e *Spn9802*), *Haemophilus influenzae* (gene *omp P6*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* e *Legionella spp* nas secreções nasofaríngeas. Os resultados foram os seguintes:

- A sensibilidade e especificidade na detecção do gene *ply* foi de 90 e 80%, respectivamente [33];

- A sensibilidade e especificidade na detecção do gene *omp P6* de 97 e 96%, respectivamente [35];

- Apresenta maiores sensibilidade e especificidade que as técnicas serológicas na detecção do DNA de *Mycoplasma pneumonia* [36];

No entanto, são exames caros e existem algumas preocupações porque estes genes também podem estar presentes no *Streptococcus viridans* e na colonização orofaríngea [34].

Actualmente, existe a PCR em tempo real triplex SYBR sem extracção do DNA (AmpDirect®) que permite identificar o *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydomphila pneumoniae* e a *Legionella spp* nas secreções nasofaríngeas. É mais rápida, tem menor custo e apresenta menos risco de contaminação que a PCR em tempo real multiplex [37].

Indicações:

A PCR da expectoração ou de outras secreções biológicas deve ser o método de escolha para detectar o ácido nucleico de vírus e das espécies atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydomphila pneumoniae* [6].

2.5 Técnicas Serológicas

Considerações gerais:

Numa perspectiva histórica, é importante referir que as técnicas serológicas foram utilizadas durante muito tempo para identificar microrganismos atípicos ou raros como *Coxiella burnetti* [1]. Actualmente, têm mero interesse epidemiológico não devendo ser efectuadas como rotina. Os testes serológicos devem ser realizados em todos os doentes internados com PAC durante epidemias para garantir uma correcta vigilância. Estas técnicas são particularmente relevantes no diagnóstico de PAC por agentes atípicos ou virais [6, 10].

A fixação do complemento é o método *standard* e o diagnóstico de PAC por um determinado microrganismo é obtido quando existe uma elevação igual ou superior a 4 vezes no título de anticorpos IgM específicos no soro das fases aguda e de convalescência. No entanto, para confirmar ou excluir o diagnóstico etiológico de *Mycoplasma pneumoniae* é fundamental mensurar os níveis de IgA, IgM e IgG na fase aguda e de convalescência [36]. As suas sensibilidade e especificidade são baixas e os resultados tardios [4].

Indicações:

- PAC severa refractária ao tratamento e com factores epidemiológicos sugestivos;
- Identificação do *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*.

2.6 Biomarcadores Inflamatórios

Considerações Gerais:

Além dos parâmetros clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais convencionais, diversos estudos têm demonstrado que é possível caracterizar a PAC pela presença ou ausência de determinados biomarcadores associados ao processo inflamatório e infeccioso na medida em que uma característica marcante da PAC é a libertação de diversas citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18) e proteínas de fase aguda, tanto pró como anti-inflamatórias [60]. Um biomarcador ideal deve ser barato, sensível, específico, estar ausente em doentes não infectados, deve preceder as manifestações clínicas e deve desaparecer com o tratamento adequado [11].

Vantagens: [9, 11, 25]

- Tornam o diagnóstico clínico de PAC mais rápido e eficaz;
- Permitem o diagnóstico diferencial entre causas infecciosas e não infecciosas da PAC;
- Estabelecem o diagnóstico diferencial entre PAC bacteriana e viral;
- Seleccionam os doentes que necessitam de antibioterapia e reflectem a sua eficácia;
- Determinam a gravidade da doença e fornecem uma visão sobre os mecanismos de acção dos antibióticos;
- Conseguem predizer o prognóstico da PAC.

Deste modo, os biomarcadores melhoram os critérios de internamento, diminuem os custos e o tempo de internamento, ajudam a estabelecer o prognóstico e melhoram a qualidade de vida [9].

Desvantagens: [61]

- Não conseguem determinar o agente etiológico nem o padrão de susceptibilidade antibiótica;
- Todos os biomarcadores carecem de exactidão diagnóstica e, por isso, devem ser utilizados vários biomarcadores em simultâneo para aumentar a eficácia;
- Podem surgir falsos positivos por contaminação principalmente, na expectoração de doentes com DPOC, dificultando o diagnóstico.

Tipos de Biomarcadores:

Na seguinte tabela, enumeram-se os principais biomarcadores utilizados actualmente e outros que ainda se encontram em investigação e poderão vir a ser utilizados no futuro.

Tabela 11: Principais Tipos de Biomarcadores.

Tipo de Biomarcador	Actualidade	Futuro
Inflamação	TNF-alfa Lactato	IL-1, IL-6, IL-10
Coagulação	TTPa Plaquetas Fibrinogénio	D-dímeros Complexostrombina-antitrombina, Fragmento de protrombina 1.2
Infecção	Proteína C Reactiva Prócalcitonina (PCT) Leucócitos Endotoxinas	Adrenomedulina Próadrenomedulina Peptídeo Natriurético tipo B Receptores de células mielóides tipo 1
Stress	Cortisol	Copeptina

Adaptado de Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Critical care. 2010; 14: 203.

Os dois principais biomarcadores utilizados no diagnóstico de PAC são a PCT e a proteína C reactiva [9]. A PCT apresenta uma boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de PAC. A proteína C reactiva e as citocinas pró-inflamatórias são marcadores inflamatórios de fase aguda no entanto, apresentam pouca especificidade. Por outro lado, níveis elevados de Pró-adrenomedulina, Copeptina, Peptídeos Natriuréticos, Cortisol e Marcadores da Coagulação estão associados a um aumento da mortalidade em doentes com PAC [25]. Estudos recentes referem que a PCT, proteína C reactiva e IL-8 são muito importantes no diagnóstico de PAC e na monitorização da antibioterapia. Por outro lado, o Cortisol, a Pró-adrenomedulina, a Copeptina e os Peptídeos Natriuréticos são muito importantes no prognóstico da PAC [62].

O diagnóstico de PAC, a monitorização do tratamento e o prognóstico devem ser realizados com base em vários biomarcadores, cada um deles reflectindo alguns aspectos fisiopatológicos diferentes (Tabela 12) [63].

Tabela 12: Comparação entre os diversos biomarcadores.

Comparação entre alguns Biomarcadores				
	Resposta à infecção	Sensibilidade	Vantagens	Desvantagens
Prócalcitonina	Boa	Baixa	Indução rápida (2h) Biodisponibilidade Pico antes das 24h	Baixa sensibilidade Alto custo
Proteína C Reactiva	Moderada	Moderada	Baixo custo	Baixa especificidade Indução lenta (24h) Não se correlaciona com a gravidade da PAC
Citocinas	Baixa	Boa	Alta sensibilidade Indução rápida	Tempo de semivida curto Biodisponibilidade Baixa correlação com a gravidade da PAC Alto custo

Adaptado de: Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical care*. 2010; 14: 203.

Recentemente, têm sido realizadas investigações no sentido de clarificar o papel dos biomarcadores no soro e na lavagem broncoalveolar de doentes com PAC. A proteína C reactiva e a PCT são os biomarcadores mais importantes no soro enquanto os receptores solúveis para células mielóides tipo 1, membros da família das imunoglobulinas, podem ser quantificados na lavagem broncoalveolar [26].

2.6.1 Prócalcitonina (PCT)

Fisiopatologia:

A PCT é um pró-peptídeo precursor da hormona tiroideia calcitonina que é muito importante na homeostasia do cálcio. É expressa no gene da calcitonina I (CALC I) que se localiza no cromossoma 11. É produzida nas células C neuroendócrinas da tiróide no entanto, em determinadas situações pode ser produzida no pulmão, fígado, rim e músculo [64]. Nas infecções, a PCT é libertada principalmente pelas células não tiroideias em resposta à presença de endotoxinas bacterianas ou citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-alfa). Deste modo, os seus níveis plasmáticos encontram-se elevados nas PAC bacterianas e baixos nas PAC virusais [9]. Estudos recentes referem que as infecções virusais diminuem a indução e libertação de citocinas [65].

É o biomarcador mais utilizado e uma meta-análise concluiu que a PCT é mais sensível (85% vs 78%) e mais específica (83% vs 60%) que a proteína C reactiva para estabelecer o diagnóstico diferencial entre infecção bacteriana e infecção viral [25].

Níveis Diagnósticos e Correlações Clínicas:

Em indivíduos saudáveis, os níveis de PCT são menores que 0,1 ng/ml, porém, nos pacientes com PAC e bacteriémia, os valores de PCT podem aumentar 5000 a 10000 vezes [62].

A elevação da PCT é observada 2 horas antes da bacteriémia, apresenta um tempo de semivida de 20 a 24 horas e quando diminui no final do tratamento indica um bom prognóstico [26].

Actualmente, a PCT é o biomarcador mais sensível e específico que existe e a sua utilização na PAC permite estabelecer as seguintes conclusões [9, 25, 71]:

- Os seus níveis aumentam significativamente na PAC bacteriana;
- Diferencia a etiologia bacteriana da etiologia viral e não infecciosa;
- Prediz a gravidade e o risco de morte em doentes com PAC;
- Orienta o tratamento e reduz a utilização de antibióticos;
- Prediz o prognóstico de PAC;
- Monitoriza os doentes em ambulatório.

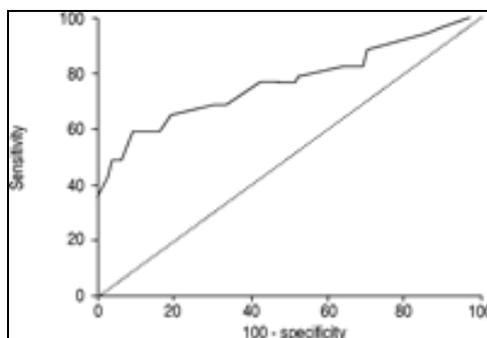


Figura 1: Curvas ROC dos níveis de PCT utilizadas para distinguir a PAC de outras infecções (tuberculose, bronquite). O cut-off para sensibilidade e especificidade é de 0,0245 ng/ml. **Fonte:** Polzin M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch S, *Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis* Europ Resp Society 2003 21 (6): 939-943

Permite prever quais os doentes com PAC que realmente necessitam de antibioterapia [26]. Nos doentes com PAC grave que são admitidos na UCI, os valores de PCT podem ser importantes preditores de complicações e gravidade [28].

Um estudo recente concluiu que o doseamento dos níveis de PCT reduz o tempo de antibioticoterapia de 12 para 5 dias com uma taxa de sucesso de 83% [25].

O estudo ProCAP, concluiu que o doseamento de PCT reduziu em 65% o tempo de utilização da antibioterapia, para qualquer grau de PAC [66].

Um estudo recente concluiu que a combinação da PCT, proteína C reactiva e dos dados clínicos apresenta maior sensibilidade e especificidade que cada um destes quando utilizados isoladamente [32]. A PCT é mais sensível e específica que a proteína C reactiva que, por sua vez, é melhor que a contagem de leucócitos. Os critérios clínicos são importantes mas apresentam um baixo poder preditivo do diagnóstico de PAC como se pode verificar na seguinte figura em que se evidenciam as curvas ROC para cada um destes parâmetros [25].

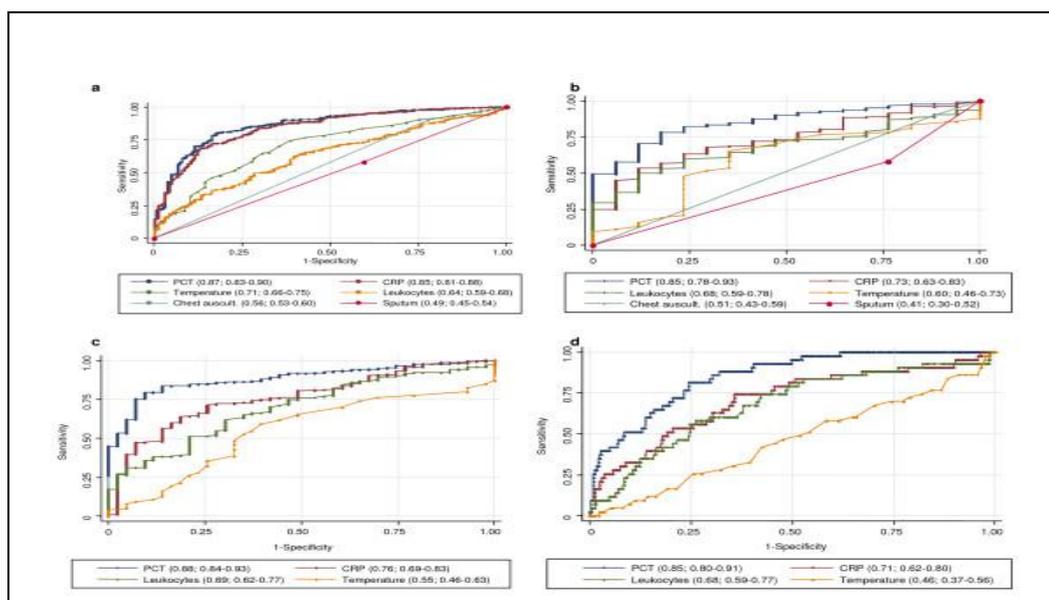


Figura 2: Curvas características de funcionamento do receptor (ROC) de diferentes parâmetros para o diagnóstico de PAC. (a) Diagnóstico de PAC sem radiografia: abordagem em cuidados primários. (b) Diagnóstico de PAC com radiografia suspeita: abordagem em urgência (grupo controlo inclui doentes com outros diagnósticos não infecciosos inicialmente diagnosticados com PAC). (c) Diagnóstico de PAC com radiografia suspeita (grupo controlo inclui doentes com outros diagnósticos não infecciosos inicialmente diagnosticados com PAC e doentes sem dados clinicamente relevantes de infecção bacteriana). (d) Diagnóstico de PAC com bacteriémia. **Fonte:** Póvoa P. *Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia*. *Current opinion infectious diseases*. 2008; 21: 157-162.

Existem outras causas infecciosas e não infecciosas que podem aumentar os níveis de PCT (entre 0,1 e 0,25 mg/ml) como por exemplo [32]:

- Meningites;
- Grandes cirurgias, traumatismos e queimaduras;
- Choque cardiogénico grave com má perfusão de órgãos prolongada;
- Neoplasias do Pulmão e Neoplasias das células C medulares da tiróide.

Na ausência de infecção, os níveis de PCT diminuem 1 ng/ml nas primeiras 48 horas [25]. A análise do valor de PCT é muito importante no estabelecimento do diagnóstico diferencial e na orientação do tratamento com agentes antibacterianos. Deste modo, na tabela 13 é apresentada uma correlação entre os valores de PCT e algumas recomendações terapêuticas [9, 11].

Tabela 13: Recomendações consoante o valor de PCT.

PCT (mg/ml)	Recomendações
< 0,1	Infecção bacteriana muito improvável. Não se devem utilizar antibióticos.
0,1 a < 0,25	Infecção bacteriana improvável. Não se devem utilizar antibióticos.
0,25 a < 0,5	Infecção bacteriana provável. Iniciar antibioterapia.
>0,5	Infecção bacteriana muito provável. Iniciar antibioterapia.

Adaptado de Christ-Crain M, Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical care*. 2010; 14: 203. Niederman M. Biological Markers to determinate eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 127-132.

Quando os níveis de PCT são inferiores a 0,25 mg/ml, o seu doseamento deve ser efectuado novamente 6 a 24 horas depois e a antibioterapia só deve ser considerada se existir instabilidade hemodinâmica, co-morbilidades associadas, necessidade de internamento na UCI, infecções localizadas ou imunossupressão. Quando os níveis de PCT são superiores a

0,25 mg/ml a antibioterapia deve ser iniciada o mais rápido possível e os níveis de PCT devem ser avaliados aos 3, 5 e 7 dias. Níveis baixos de PCT no seguimento indicam uma evolução favorável da doença [25].

Convém realçar que a concentração de PCT se correlaciona muito bem com a gravidade da PAC, através do PSI-20, e com o aparecimento de complicações da PAC como empiema e choque séptico [9, 72].

Testes laboratoriais:

Quantitativos:

1. PCT LIA

É um ensaio imuno-luminométrico utilizado para determinar a concentração de PCT no plasma e soro humanos. Baseia-se na utilização de dois anticorpos monoclonais específicos que se ligam à PCT em dois locais específicos: segmentos de calcitonina e catacalcina. Um dos anticorpos é marcado com luminescência e o outro é fixado à superfície interior do tubo. Durante a fase de incubação, os anticorpos reagem com as moléculas de PCT na amostra e formam complexos. O anticorpo marcado com luminescência liga-se à superfície interior do tubo e o excesso de marcador é removido e eliminado pela lavagem no final da reacção. De seguida, a quantidade de anticorpo marcado com luminescência presente no tubo de ensaio é quantificada através da medição do sinal luminescente utilizando-se para este efeito o kit BRAHMS Basiskit LIA®.

A intensidade do sinal luminescente (RLU) é directamente proporcional à concentração de PCT na amostra.

No final, as concentrações de PCT são quantificadas por meio de uma comparação com curvas padrão nas quais os valores de PCT são previamente estabelecidos [65].

Neste ensaio, as concentrações de PCT em indivíduos saudáveis são $< 0,3$ ng/dl. Por outro lado, o limite de detecção neste ensaio apresenta um valor de 0,01 ng/ml [65].

2. PCT Sensitive KRYPTOR

É o ensaio mais utilizado para detectar PAC principalmente, quando existe sépsis ou choque séptico [26].

Esta prova baseia-se na tecnologia TRACE (*Time Resolved Amplified Cryptate Emission*), apresenta boa sensibilidade e os resultados obtêm-se em menos de 1 hora [25].

Neste ensaio, as concentrações de PCT em indivíduos saudáveis são $< 0,064$ ng/ml [65].

3. PCT LIAISON BRAHMS

É um ensaio “*in vitro*” que utiliza dois anticorpos diferentes mas altamente específicos para a PCT. Permite a determinação quantitativa de PCT no soro ou plasma humanos.

Em indivíduos saudáveis, a PCT sofre proteólise e é eliminada em quantidades indetectáveis ($< 0,1$ ng/ml). Nas infecções bacterianas graves, os níveis de PCT podem ser superiores a 500 ng/ml.

A interpretação de resultados deve ser feita de acordo com a seguinte tabela 14.

Tabela 14: Interpretação dos resultados de PCT.

PCT (ng/ml)	Interpretação
$< 0,5$	Indivíduos normais, inflamação crónica, doenças autoimunes, infecções virusais ou infecções bacterianas ligeiras e moderadas.
0,5 – 2	SIRS, traumatismo ou queimaduras.
> 2 (por vezes entre 10 e 100)	Sépsis ou falência multiorgânica.

Adaptado de: Brahms Aktiengesellschaft Laboratory. www.brahmas.de. 2008.

Semiquantitativos:

1. PCT Q

É um teste imunocromatográfico utilizado no diagnóstico e controlo do tratamento de infecções bacterianas graves e sépsis. Apresenta uma sensibilidade e especificidade de 91 e 95%, respectivamente. É fácil de realizar, os resultados são obtidos em menos de 1 hora e não depende de equipamentos nem da calibração. No entanto, depende da experiência do observador.

Neste teste, utilizam-se anticorpos anti-catacalcina monoclonal de rato, anticorpos marcadores e anticorpos anti-calcitonina policlonal de ovelha. Aplicam-se 6 gotas da amostra do doente na fita teste e o anticorpo marcador liga-se à PCT da amostra levando à formação de um complexo Ag-Ac. De seguida, este complexo move-se por força capilar ao longo das diversas bandas do teste. Nestas bandas, o complexo Ag-Ac marcado liga-se aos anticorpos anti-calcitonina formando novos complexos. De seguida, é determinada a concentração de PCT consoante a intensidade da cor da banda.

A intensidade de coloração da banda é directamente proporcional à concentração de PCT na amostra e com a ajuda de um cartão de referência, é ordenada nas seguintes amplitudes de concentração de PCT: $< 0,5$ ng/ml; $\geq 0,5$ ng/ml; ≥ 2 ng/ml e ≥ 10 ng/ml.

As concentrações de PCT em indivíduos saudáveis medidas neste ensaio são $< 0,5$ ng/ml encontrando-se abaixo do limite de detecção deste ensaio [65].

2.6.2 Proteína C Reactiva

A proteína C reactiva é um reagente de fase aguda que contribui para o diagnóstico diferencial entre PAC bacteriana e viral porque quando a concentração de proteína C reactiva é superior a 40 mg/l a sensibilidade e especificidade para PAC bacteriana é de 70 e

90%, respectivamente [9]. Por outro lado, quando doentes com PAC apresentam concentrações superiores a 100 mg/l a antibioterapia empírica deve ser instituída de imediato [26].

Num estudo realizado em Espanha nos últimos dois anos, verificou-se que os doentes com PAC tinham um valor médio de proteína C reactiva de 110,7 mg/l contra um valor de 1,9 mg/l no grupo controlo. Por outro lado, verificou-se que quando a PAC é bacteriana o valor é mais elevado [26].

A proteína C reactiva é mais específica que a PCT no diagnóstico de PAC porque muitos doentes apresentam níveis indetectáveis de PCT [72].

Outro estudo, revelou que a utilização em simultânea da PCT e da proteína C reactiva, através do calculo de log proteína C reactiva/PCT, é muito importante para estabelecer o diagnóstico diferencial entre *Legionella spp.* e *Streptococcus pneumoniae*. Deste modo, um log proteína C reactiva/PCT < 0,5 indica infecção por *Streptococcus pneumoniae* e > 1,25 indica infecção por *Legionella spp.* [27].

No entanto, não consegue prever a mortalidade e apresenta pouca especificidade no diagnóstico de PAC uma vez que este marcador também se encontra elevado noutros processos inflamatórios e em situações de isquémia cardíaca. [25].

2.6.3 Citocinas

A PAC está associada ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistémica que pode ser avaliada por parâmetros clínicos ou pela presença de concentrações elevadas de citocinas no plasma ou nos espaços alveolares. Deste modo, a resposta inflamatória pulmonar depende de uma interacção entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A

resposta inflamatória surge, predominantemente, nos espaços alveolares. No entanto, foi demonstrada a presença de elevadas concentrações de citocinas a nível sistémico e pulmonar, relacionando-se com mortalidade e morbi-mortalidade a longo prazo [11].

Por vezes, existem endotoxinas na corrente sanguínea principalmente quando existe choque séptico e infecção por bactérias Gram negativas. Nestes casos, existe hipoperfusão esplâncnica e aumento da permeabilidade intestinal com passagem de endotoxinas entéricas para a circulação sistémica.

O hospedeiro reage aumentando os níveis de factores pró-coagulantes e citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Estudos recentes concluíram que as elevações de IL-6, IL-10 e TNF-alfa estão associadas a mau prognóstico de PAC e têm um risco de morte 20 vezes maior que os doentes com níveis de citocinas baixos. O aumento de IL-6 está associado a um aumento de risco de morte principalmente por doenças cardiovasculares, infecções e falência renal [25].

2.6.4 Expressão de Receptores de Células Mielóides tipo 1 (sTREM)

Estes receptores são regulados pelos produtos microbianos e encontram-se principalmente nas células mielóides tipo 1 da lavagem broncoalveolar (LBA). Pertencem à superfamília das imunoglobulinas [26].

Vários estudos demonstram que a elevação de sTREM na LBA é mais eficaz para prever a PAC bacteriana e fúngica que a elevação de TNF-alfa e IL-1 na mesma LBA [26].

É muito importante para identificar bactérias ou fungos nas pneumonias associadas a ventilação mecânica. No entanto, têm pouca utilidade nas PAC [25].

2.6.5 Pró-adrenomedulina

A Adrenomedulina é uma hormona codificada pelo gene CALC. Apresenta propriedades vasodilatadoras, bactericidas e imunomoduladoras.

Os níveis de pró-adrenomedulina estão elevados na PAC e permitem estratificar a gravidade e prever o prognóstico desta doença [67]. Apresentam uma precisão semelhante ao PSI e superior aos restantes parâmetros clínicos e laboratoriais [69].

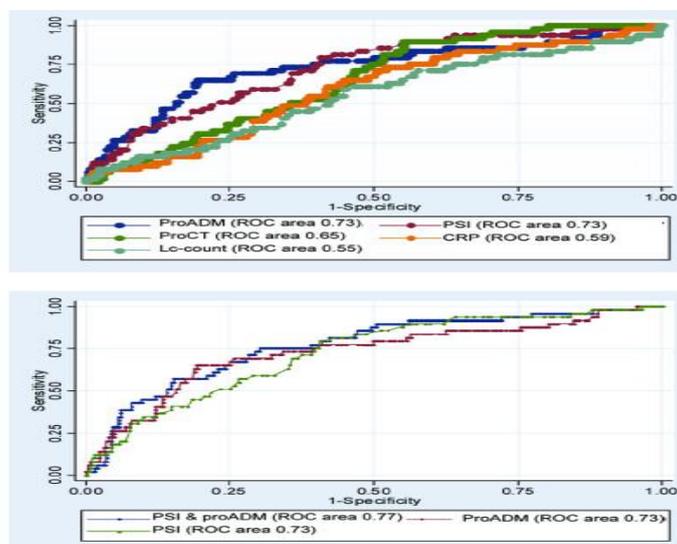


Figura 3: Performance dos diferentes biomarcadores em prever o sucesso do tratamento de PAC. Figura superior: curvas ROC dos diferentes parâmetros (pró-adrenomedulina (próADM), pró-calcitonina (PCT), proteína C reactiva, contagem de leucócitos e o índice de gravidade PSI). Figura inferior: curvas ROC de próADM e PSI combinados, próADM e PSI isolados. **Fonte:** Mirjam Christ-Crain M et al. *Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia*. Critical Care. 2006; 10: 1186-1196

2.6.6 Copeptina/Pró-vasopressina

A Copeptina é um biomarcador de stress que se correlaciona muito bem com a estratificação da gravidade dos doentes com PAC e reflecte os níveis de vasopressina no plasma [29]. Deste modo, os doentes com PAC grave apresentavam níveis plasmáticos elevados de Copeptina [25]. Por outro lado, a Copeptina é muito importante para prever a mortalidade a curto prazo [30].

Os níveis de Copeptina também se encontram elevados na ICC e na Sepsis [29].

Os níveis de Copeptina são influenciados pela presença ou não de antibioterapia prévia. Deste modo, os níveis de Copeptina encontram-se elevados nos doentes com PAC grave mas sem antibioterapia prévia [29].

2.6.7 Peptídeos Natriuréticos

O Peptídeo Natriurético Auricular (ANP) pertence à família dos peptídeos natriuréticos e regula uma variedade de parâmetros fisiológicos. A porção N-terminal do pró-ANP particularmente a região média desta molécula (MR-próANP), mostrou ser mais confiável para investigação [30].

O nível de pró-PAN reflecte a resposta inflamatória e correlaciona-se com a gravidade da PAC e com a presença de outras co-morbilidades relevantes. [61] Numa coorte de doentes com dispneia e ICC verificou-se que esta molécula foi muito útil para estratificar o risco no subgrupo de doentes com PAC [23]. Actualmente, a MR-próANP e a Copeptina são melhores preditores de mortalidade a curto prazo que a PCT e proteína C reactiva [30, 70].

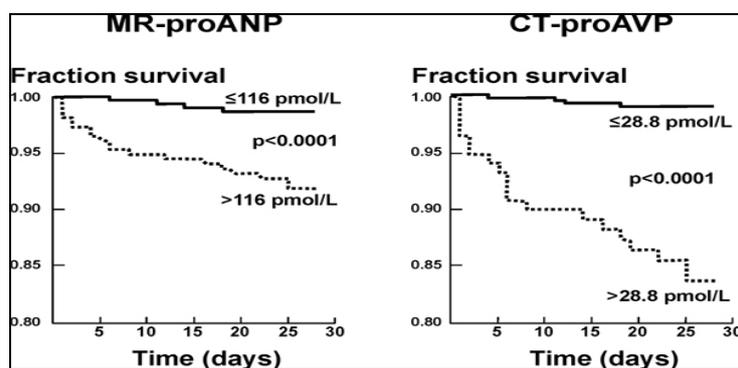


Figura 4: Valor prognóstico da pró-ANP e pró-AVP na PAC. Quando apresentam níveis inferiores a 116 pmol / L e 28,8 pmol / l, respectivamente, permitem prever a sobrevivência dos pacientes com PAC durante um período de 30 dias. **Fonte:** Mirjam Christ-Crain M et al *Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia*. Critical Care. 2006; 10: 1186-1196

2.6.8 Cortisol

Os níveis elevados de Cortisol plasmático reflectem um elevado grau de stress. Quando existe uma inflamação excessiva o eixo hipotálamo-hipófise é activado e a glândula supra-renal inicia a produção de Cortisol para melhorar o estado hemodinâmico do doente.

Deste modo, os níveis plasmáticos de Cortisol permitem prever a gravidade e o prognóstico da PAC. O Cortisol livre parece reflectir com maior precisão o grau de stress e o prognóstico de PAC [73].

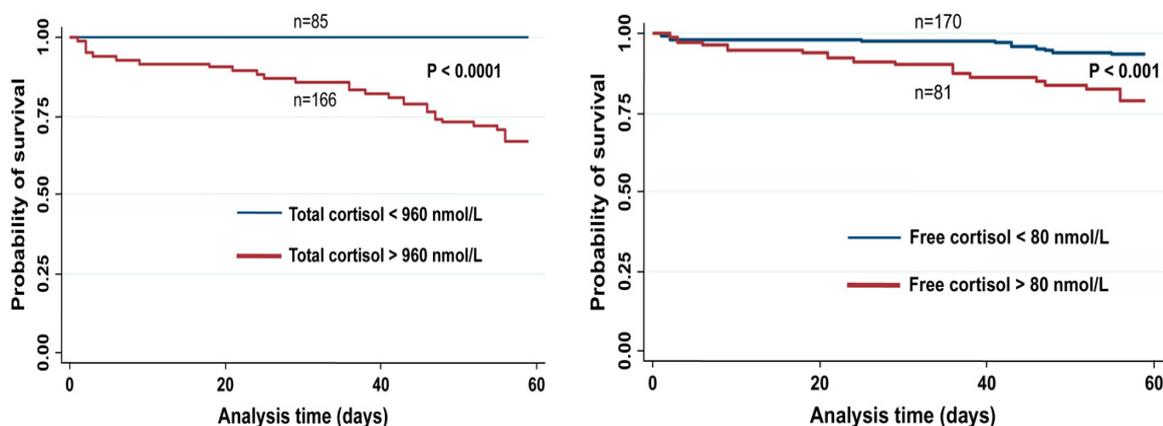


Figura 5: Taxas de sobrevivência: À esquerda – consoante o cortisol total (960 nmol/l). À direita – consoante o cortisol livre (80 nmol/l). **Fonte:** Mirjam Christ-Crain M et al. *Free and Total Cortisol Levels as Predictors of Severity and Outcome in Community-acquired Pneumonia*. J Respir Crit Care Med 2007; 176: 913–920.

As alterações na resposta da glândula supra-renal têm sido associadas ao prognóstico dos doentes com PAC, principalmente na UCI [11].

Um estudo recente avaliou 278 doentes com PAC, de diferentes classes de gravidade, e concluiu que o aumento dos níveis de cortisol plasmático total (> 25,7 ug/dl) está associado a um aumento do tempo de internamento, a uma maior morbi-mortalidade e a um pior prognóstico [11, 25].

No entanto, o cortisol não pode ser utilizado em doentes que recebem esteróides pelo risco de falsos positivos [25].

Desta forma, o Cortisol plasmático tem sido proposto como um biomarcador de eleição para estratificar a gravidade, predizer o prognóstico e estimar a mortalidade [11].

2.6.9 Marcadores da Coagulação

A activação dos sistemas de coagulação está associada à Sépsis existindo uma estreita relação entre os mecanismos inflamatórios e os sistemas de coagulação. Estes sistemas são activados pela inflamação/infecção. Os principais marcadores são os fragmentos de prótrombina (PF 1.2), os complexos trombina-antitrombina (TATs) e os D-dímeros [25].

Na PAC, os níveis de D-dímeros relacionam-se com a mortalidade em doentes com PSI de 5 e os doentes com predisposição genética para fibrinólise – aumento de Inibidor do Plasminogénio – têm maior predisposição para desenvolver PAC [25].

Doentes com PAC por pneumococos ou com Sépsis apresentam alterações significativas na coagulação, inibição da fibrinólise e aumento dos D-dímeros [31].

2.7 Sulfito de Hidrogénio (H₂S)

O H₂S é um gás tóxico que se associa à poluição industrial. No entanto, estudos recentes referem que o H₂S é produzido endogenamente em resposta à presença de endotoxinas na corrente sanguínea actuando como mediador inflamatório. Os seus valores parecem estar elevados na PAC, sépsis, choque e Pancreatite aguda [43].

O H2S plasmático é um marcador muito recente que parece ser capaz de predizer a etiologia bacteriana de PAC. Neste sentido, foi realizado um estudo em 129 doentes com PAC e 72 doentes controlo. Verificou-se que a concentração sérica média de H2S foi 36% mais baixa em doentes com PAC ($22,7 \pm 14,6$ umol/l) quando comparados com os casos controlo ($35,4 \pm 5,3$ umol/l) sugerindo que este marcador poderá vir a ser utilizado para predizer a necessidade de antibióticos [43].

No entanto, é necessário desenvolver mais estudos com o H2S para que se possa clarificar a sua utilidade na monitorização da antibioterapia [43].

Parte IV – Conclusões e Perspectivas Futuras

Neste trabalho pretendeu-se clarificar alguns conceitos sobre o diagnóstico clínico e etiológico da PAC. Considerando o amplo espectro de patologias infecciosas, verificou-se que a PAC é um problema significativo de Saúde Pública estando associada a elevadas taxas de morbi-mortalidade e a um consumo excessivo de recursos de saúde. Os custos directos (consultas, medicamentos e internamentos) e indirectos (faltas no emprego) podem ser superiores a 34,4 biliões de dólares. Porém, os estudos realizados até ao momento divergem quanto a dados epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento consoante a Sociedade Científica que os elabora.

Verificou-se que a sua incidência, a nível mundial, é de 2,6 a 13.4 casos/1000 habitantes/ano e podem ocorrer cerca de 50.000 a 100.000 casos anualmente. Em Portugal, este valor ronda os 2,7 casos/1000 habitantes/ano podendo atingir os 11 casos/1000 habitantes/ano nas pessoas com mais de 65 anos e em doentes com múltiplas co-morbilidades. Nos Estados Unidos da América, a PAC é a principal causa de morte por Doenças Infecciosas e a 6^a causa mais comum de morte em termos globais apresentando taxas de mortalidade que variam de 1 a 50% consoante o local do tratamento. Com algumas excepções que apontam para números mais elevados considera-se que, nos países desenvolvidos, 20 a 30% dos doentes com PAC necessitam de hospitalização dos quais 5 a 10% necessitam de internamento nas Unidades de Cuidado Intensivos (UCI).

A forma de apresentação da PAC é muito variável. O doente pode apresentar um quadro clínico com pouca gravidade que responde bem ao tratamento, ou envolvimento sistémico com um prognóstico muito reservado caso o tratamento não seja instituído rapidamente.

A abordagem precoce do doente com PAC é essencial para definir a estratégia terapêutica a seguir e evitar a progressão para estadios mais severos da inflamação. Deste modo, a informação recolhida pela história clínica, os sinais obtidos no exame físico e os parâmetros laboratoriais e imagiológicos são fundamentais. A criação de diferentes *scores* de gravidade e prognóstico veio contribuir decididamente para uma melhor estratificação e identificação de PAC com necessidade de cuidados diferenciados.

No entanto, a ponderação clínica mantém-se como pilar de avaliação, atendendo às limitações dos diferentes *scores* ou à heterogeneidade de recursos disponíveis nas Unidades de Saúde. Deste modo, devem existir protocolos uniformizadores que garantam uma homogeneização intra e inter-pessoal na abordagem da PAC permitindo uma melhoria na prestação de cuidados a estes doentes. Também a standardização por consensos internacionais de normas de diagnóstico e terapêutica veio permitir uma mais fácil abordagem do doente com PAC e uma melhor rentabilização de recursos diagnósticos e terapêuticos, o que se traduziu num impacto prognóstico muito positivo.

Por outro lado, mesmo com a utilização de múltiplos meios de diagnóstico, o agente etiológico específico não é identificado em 40 a 60% dos casos de PAC. Embora se admita que apenas um número restrito de agentes seja responsável pela grande maioria das PAC, a identificação do microrganismo responsável por cada episódio pode possibilitar a adequação ou restrição do tratamento empírico inicialmente instituído e diminuir o risco de multi-resistências.

Actualmente, existem testes de diagnóstico rápidos, sensíveis e específicos que permitem identificar o agente etiológico precocemente e instituir de um modo eficaz a antibioterapia após a entrada no hospital.

Recentemente, as evidências científicas salientaram a importância dos biomarcadores inflamatórios, como por exemplo a pró-calcitonina (PCT), para o diagnóstico específico de infecção bacteriana, bem como para a aferição da resposta terapêutica e da predição prognóstica. Permanece, no entanto, um campo em ampla investigação que trará no futuro um contributo decisivo na avaliação clínica desta patologia.

Pelo impacto que a PAC tem a nível nacional e mundial, acredita-se que será uma área a necessitar de uma investigação mais aprofundada, nomeadamente no que se refere à epidemiologia dos agentes etiológicos. É fundamental realizar mais estudos clínicos para melhor caracterizar a nossa realidade bem como para aferir o papel dos diferentes métodos diagnósticos no curso natural da doença.

Referências/Bibliografia

1. Thomas J. Marrie. *Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community acquired pneumonia in adults*. Uptodate 2010.
2. Thomas M. File. *Case studies of lower respiratory tract infections: Community-Acquired Pneumonia*. The American Journal of Medicine. 2010; 123: 4-15.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17^a ed. New York (NK): McGraw-Hill; 2008. p. 1619-1628.
4. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Comissão de Infecçiology Respiratória. *Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes*. RevPort Pneumol 2003; 9: 435-61.
5. Lopes A, Noronha A, Mafort T. *Mecanismos de defesa do aparelho respiratório*. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto 2010.
6. British Thoracic Society. *British Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia*. Thorax 2009; 64 (3).
7. Purvin MS, Giudice J, Russell D, Morley T, Vasoya A. *The newer guidelines for the management of community-acquired pneumonia*. 2004; 104 (12)
8. Pina J. A pneumonia adquirida na comunidade: *O internamento hospitalar*. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2003; II (4): 378-382.
9. Bartlett J. *Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults*. Update 2010.
10. Bellón J, Matia E, Espejo A, Herrera C, Román A. *Clinical management of community-acquired pneumonia in adults*. J Med Clin. 2009; 133(2): 63-73.
11. Rebello L, Salluh J. *Estratificação da gravidade de doentes com PAC*. Pulmao R J. 2009; 2: 26-32.

12. Osuna A, Garrido A, Silva R, Sequeira M, Delgado M. *Pneumonia adquirida na comunidade e PSI-20: um estudo em 262 doentes*. Revista da sociedade portuguesa de Medicina Interna. 2006; p. 162-170
13. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Moffett B, Bordon J. *Incidence, etiology, timing and risk factors for clinical failure in hospital patients with community-acquired pneumonia*. American College of Chest Physicians. 2008; 134: 955-962
14. Guterrez F, Masiá M, Rodriguez J, Mirete C. *Community-acquired pneumonia of mixed etiology*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 377-383
15. Mundy L, Apisarnthanarak A. *Etiology of community-acquired pneumonia*. Clinic Chestmed. 2005; 26: 47-55.
16. Johansson N, Kalin M, Giske C, Hedlund J. *Etiology of community acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods*. CDC. 2010 (50): 202-208.
17. Gutierrez F, Masia M, Roriguez J, Mirete C, Soldan B. *Epidemiology of community acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005; 11: 788-800.
18. Lui G, Lee N, Rainer T, Chan M, Hui D, Man S. *Role of atypical pathogens among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia*. Asian Pacific Society of Respiriology. 2009; 14: 1098-1105
19. Endeman H, Schelfhout V, Voorn G, Grutters J, Biesma D. *Clinical features predicting failure of pathogen identification in patients with community acquired pneumonia*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2008; 40: 715-720
20. Hashemi S, Soozanchi G, Omidi S, Mamani M. *Bacterial etiology and antimicrobial resistance of community acquired pneumonia in the elderly and younger adults*. Tropical Doctor. 2010; 40: 89-91

21. Eerden M, Vlaspolder F, Jansen H, Groot T. *Value of intensive diagnostic microbiologic investigation in low and high patients with community acquired pneumonia.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 241-249.
22. Restrepo M, Anzueto A. *Severe community acquired Pneumonia.* Infect Dis Clin. 2009; 23: 503-520.
23. Muller C. *B-type natriuretic peptide for risk stratification in community acquired pneumonia.* J Intern Med. 2005; 258: 391-393
24. Chorão R. *Biomarcadores: aplicação da Pró calcitonina na pneumonia adquirida na comunidade.* 2008
25. Christ-Crain M, Opal S. Clinical review: *The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia.* Critical care. 2010; 14: 203.
26. Niederman M. *Biological Markers to determinate eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin.* Clinical Infectious Diseases. 2008; 47: 127-132.
27. Bellmann-Weiler R, Ausserwinkler M, Kurz K, Theurl I, Weiss G. *Clinical potential of C-reactive protein and procalcitonin serum concentrations to guide differential diagnosis and clinical management of pneumococcal and Legionella pneumonia.* J Clinical Microbiology. 2010; 48 (5): 1915-1917.
28. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, Guery B. *Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit.* Infection. 2005; 33 (4):257-262.
29. Kruger S, Ewing S, Kunde J, Hansschmann A, Marre R, Suttorp N, Welte T. *C-terminal provasopressin (copeptine) in patients with community-acquired pneumonia – influence of antibiotic pre-treatment.* J of Antimicrobial Chemotherapy. 2009; 64: 159-162.

30. Kruger S, Ewing S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welt T. *Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short term and long term survival in community acquired pneumonia*. Thorax. 2010; 65: 208-214.
31. Vail G, Xie Y, Haney D, Barnes. *Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis and inflammation in patients with severe sepsis due to community acquired pneumonia with and without Streptococcus pneumoniae*. Infection 2009; 37: 358-364.
32. Kruger S, Ewing S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, Baum H, Suttor N, Welt T. *Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP*. Respiratory research. 2009; 10 (65)
33. Nolte F. *Molecular diagnostics for detection of bacterial and viral pathogens in community acquired pneumonia*. Clinical infectious diseases. 2008; 47:123-126.
34. Yang S, Lin S, Khalil A, Gaydos C, Nuemberger E, Juan G, Hardick J, Bartlett J, Auwaerter P, Rothman R. *Quantitative PCR assay using sputum samples for rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia in adult emergency department patients*. J of Clinical Microbiology. 2005; 43 (7): 3221-3226
35. Abdeldaim G, Sralin K, Kirsebom L, Olcen P, Blomberg J, Herrmann B. *Detection of Haemophilus influenza in respiratory secretions from pneumonia patients by quantitative real-time polymerase chain reaction*. Diagnostic Microbiology and infectious disease 2009; 64: 366-373.
36. Schell W, Eckhardt A, Pollack M, Hua Z, Rouse J, Pamula V, Benton J, Alexander B, Cairns C, Perfect J. *Microfluidic platform versus conventional real-time polymerase chain reaction for the detection of Mycoplasma pneumonia in respiratory specimens*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2010; 67: 22-29
37. Kerdsin A, Uchida R, Puangpatra P, Kawakami K, Puntanakul P, Oishi K, Dejsirilert S. *Development of triplex SYBR green real time PCR for detecting Mycoplasma pneumonia*

- Chlamidophila pneumonia* and *Legionella spp* without extraction of DNA. *J Infect Dis.* 2010; 63: 173-180
38. Diederens B, Van der Eerden M, Vlaspolter F, Boersma W, Kluytmans J. *Detection of respiratory viruses and Legionella spp by real time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia.* *Scandinavian J of Infectious Disease.* 2009; 41: 45-50
39. Yu V, Stout J. *Rapid diagnostic testing for Community-acquired pneumonia.* *Chest Journal.* 2009; 136 (6): 1618-1621.
40. Andreo F, Dominguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prat C, Morera J, Ausina V. *Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community acquired pneumonia in adults.* *Respiratory medicine.* 2006; 100: 884-891.
41. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikus I, Froudarakis M, Anevlavis E, Bouros D. *A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia.* *J of Infection.* 2009; 59: 83-89.
42. Moran G, Abrahamian F. *Blood Cultures for Community Acquired Pneumonia.* *Annals of Emergency Medicine* 2005; 46 (5): 407-408
43. Chen Y, Yao W, Gao J, Geng B, Wang P, Tang C. *Serum hydrogen sulfide as a novel marker predicting bacterial involvement in patients with community acquired lower respiratory tract infectious.* *Respiratology.* 2009; 14: 746-752.
44. Myles P, Hubbard R, McKeever T, Pogson Z, Smith C, Gibson J. *Risk of community acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population based case control study.* *Pharmacolepidemiology and drug safety.* 2009; 18: 269-275.
45. Rodriguez L, Ruigomez A, Wallander M, Johansson S. *Acid suppressive drugs and community acquired pneumonia.* *Epidemiology.* 2009; 20 (6): 800-805.
46. Mukamal K, Ghimiri S, Pandey R, OMeara E, Gautam S. *Antihypertensive medications and risk of community acquired pneumonia.* *Journal of Hipertension.* 2010; 28 (2): 401-405.

47. Welte T. *Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia*. The lancet. 2009; 374: 668-670
48. Gibson CJ, Geddes DM, Costabel U. *Respiratory Medicine* 3ª ed. Saunders; 2003. p. 867-896.
49. Almirall J, Bolibar I, Vidal J. *Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study*. Eur Respir J. 2000; 15: 757-63
50. Carneiro AA, Neutel E. *Curso de Evidência em Emergência – Manual de fundamentos*. 1ª ed. Porto: Multitema, S.A; 2008. p. 93-102.
51. Froes F. *Pneumonia da comunidade em adultos em Portugal Continental – Incidência e mortalidade dos internamentos hospitalares de 1998 a 2000*. Revista Portuguesa de Pneumologia 2003; 9 (3): 187-194
52. Satué J, Marco J. *Madrid Monografias de Neumonias*. 2005.
53. Oliveira AG. *Práticas actuais na abordagem hospitalar da pneumonia adquirida na comunidade em Portugal*. Consenso de um painel de peritos. Rev Port Pneumol 2005; 11(3):243-82.
54. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. *Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of communityacquired pneumonia: a controlled before-and-after design study*. Clin Infect Dis 2004; 39:955-63.
55. Halm EA, Teirstein AS. *Management of Community-Acquired Pneumonia*. N Engl J Med 2002 Dez 19; 347(25):2039-45.
56. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults*. Clin Infectious Dis 2007; 44(2):27-72.

57. Hagaman JT, Rouan GW, Shipley RT, Panos RJ. *Admission Chest Radiograph Lacks Sensitivity in the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia*. Am J Med Sci 2009; 337(4):236-40.
58. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. *A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia*. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA 2000; 283:749-55
59. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. *A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia*. Eur Respir J 2003; 21:695-701.
60. Silva E, et al. *Consenso Brasileiro de Sepsis*. Critical Care 2004, n 4, 8: 252-260
61. Schuetz P et al. *Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections*. Curr. Opin Crit Care. 2007, 13: 578-585.
62. Reinhart K et al. *Markers for Sepsis diagnosis*. Crit Care Clin. 2006; 22: 503-519.
63. Konrad P. *Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia*. Am J Resp Crit Care Med 2006; 174: 84-93
64. Morales G et al. *Correlación de la pruebas diagnosticas de la procalcitonina cuantitativa versus semicuantitativa*. Rev Asoc Mex Med Crit 2008; 22: 143-148
65. Brahms Aktiengesellschaft Laboratory. www.brahmas.de. 2008
66. Christ-Crain M et al.: *Procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial*. Lancet. 2004; 363: 600-607
67. Becker K, Nylen E, White J. *Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis*. J Clin Endocrinol Metabol. 2004; 89:1512-1525
68. Muller B, Harbarth S. *Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community acquired pneumonia*. BMC infectious diseases. 2008; 7 (10)

69. Mirjam Christ-Crain M, Morgenthaler N, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Müller B. *Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia*. Critical Care. 2006; 10: 1186-1196
70. Mira et al. *The role of biomarkers in community acquired pneumonia: predicting mortality*. Critical Care 2008; 10(6):5-10
71. Polzin M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch S, *Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis* Europ Resp Society 2003 21 (6): 939-943
72. Póvoa P. *Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia*. Current opinion infectious diseases. 2008; 21: 157-162.
73. Mirjam Christ-Crain M, Daiana Stolz D, Jutla S, Couppis O, Bingisser R, Schuetz P, Tamm M, Edwards R, Grossman A. *Free and Total Cortisol Levels as Predictors of Severity and Outcome in Community-acquired Pneumonia*. J Respir Crit Care Med 2007; 176: 913–920.