

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Pneumonia a *Legionella pneumophila*. Um estudo retrospectivo.

Legionella pneumophila pneumonia – a retrospective study.

E. ÁLVARES, J. VALENÇA, G. BRUM, J. ROSAL GONÇALVES, F. MONTEIRO, J.T. MONTEIRO,
A. COUTO, M. FREITAS E COSTA

Serviço de Pneumologia - UCIR - Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

A *Legionella pneumophila* é uma bactéria comum do ambiente e um agente causal importante de pneumonias graves da comunidade. O diagnóstico em fase precoce da doença, nem sempre é fácil.

Procedemos a um estudo retrospectivo, com o objectivo de caracterizar os doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios (UCIR), com o diagnóstico de pneumonia a *Legionella pneumophila* (pLp), durante dez anos (1986-1996). Foram analisados doze processos clínicos que representavam 6,7% das pneumonias da comunidade internados nesse período. Compararam-se também as pneumonias a *Legionella pneumophila* com as outras pneumonias da comunidade, durante o mesmo período de internamento. Onze doentes eram do sexo masculino e uma do sexo feminino, com

SUMMARY

Legionella pneumophila (LP) is a common bacteria of the environment, and it is an agent responsible for severe community acquired pneumonia (CAP). We analyzed the 12 patients with Lp pneumonia admitted in our Respiratory ICU during the last 10 years (1986-1996). They represented 6,7% of CAP. Eleven patients were males and 1 female, with mean age $49,6 \pm 11,9$ years. TISS was $25,8 \pm 9,5$ and APACHE II $23,4 \pm 6,5$. All, but 1 patient, were under mechanical ventilation (MV) during a mean period of $11,5 \pm 12,5$ (min:1, max:44) days.

Four pneumonias occurred beyond the season, while only 4 patients had an epidemiological history. Only 1 patient had no risk factor. In all the others tobacco smoking and alcohol abuse were quite frequent. Diagnosis was based on serologic test and

Recebido para publicação: 97. 10. 24

Aceite para publicação: 97. 12. 12

idade média de $49,6 \pm 11,9$ anos. O TISS foi de $25,8 \pm 9,5$, o APACHE II de $23,4 \pm 6,5$ e o APS de $20,3 \pm 6,5$. Apenas 1 doente não necessitou de ventilação mecânica, tendo sido o tempo médio de ventilação de $11,5 \pm 12,5$ dias (min: 1 e máx: 44). Quatro pneumonias ocorreram fora da época sazonal habitual e só quatro doentes tinham história epidemiológica sugestiva. Apenas um doente, não tinha factores de risco. A confirmação diagnóstica foi feita por serologia e imunofluorescência directa das secreções brônquicas. Em relação às complicações, 9 doentes tiveram disfunção hepática, 7 insuficiência renal, 1 endocardite e 1 desenvolveu SDRA. A septicémia nosocomial, ocorreu em 5 doentes. Faleceram 58,3% dos doentes que tinham índices de gravidade mais elevados.

Os doentes com pLp, apresentavam maior gravidade que se traduziu por uma maior necessidade de suporte ventilatório. A mortalidade embora mais elevada nos doentes com pLp (58,3% versus 31,8%), não foi significativamente diferente nos dois grupos quando consideramos apenas os doentes ventilados.

Os autores concluem que a pneumonia da comunidade causada por *Legionella pneumophila*, é uma situação grave que se acompanha de morbidade e mortalidade consideráveis. Esta etiologia deve ser considerada, mesmo fora da época sazonal habitual, nas pneumonias graves do adulto sobretudo naqueles com factores de risco, pelo que a terapêutica antibiótica empírica deverá ter um espectro que inclua esta entidade.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 139-145

Palavras-chave: *Legionella pneumophila*; Pneumonia; Ventilação mecânica.

culture or direct fluorescent antibody staining of bronchial secretions.

Eleven patients had a multisystemic disease with hepatic dysfunction in 9, renal failure in 7 (due to rhabdomyolysis in 4). One patient had a endocarditis and another developed ARDS. Nosocomial septicemia occurred in 5 patients.

Mortality rate was 58,3%. Deceased patients had initially higher APACHE II, (A-a) O₂, and lower natremia. Comparing Lp pneumonia with the other CAP (n = 166), both submitted to MV, the higher mortality rate was not significant statistically (58,3% versus 31,8%). In conclusion Lp pneumonia can occur all over the year. There was a high incidence of severe complications and outcome was similar to the other CAP when requiring MV.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 139-145

Key-words: *Legionella pneumophila*; Pneumonia; Mechanical ventilation.

INTRODUÇÃO

A *Legionella pneumophila* (Lp) é a mais comum da família das Legionellaceae, sendo responsável por diferentes entidades clínicas, desde a febre de Pontiac (doença auto-limitada) em que o pulmão não é afectado até à doença dos Legionários, em que a pneumonia é uma das manifestações. A infecção pulmonar provocada por este género de bactéria passou a constituir uma entidade nosológica só a partir de 1976 (1).

A doença dos Legionários apresenta vários tipos epidemiológicos: forma epidémica, epidemias hospitalares e formas esporádicas, sendo a sintomatologia praticamente idêntica. Representa 4 a 9% das pneumonias agudas e 4 a 11% das pneumonias adquiridas no Hospital (2). A Lp encontra-se em reservatórios de água doce, como lagos, águas estagnadas da chuva e em aquecedores e tubos de ar condicionado. O calor moderado, favorece o seu desenvolvimento quer nos sistemas domésticos de água potável, quer a nível dos

aparelhos de ar condicionado. As bactérias são "aerosolizadas", sendo o contágio por via inalatória, mais frequente do que por aspiração (2).

O quadro clínico da pLp, geralmente grave do ponto de vista respiratório, apresenta frequentemente envolvimento multisistémico e de gravidade variável.

DOENTES E METODOS

Procedemos a um estudo retrospectivo, a partir dos processos clínicos de doentes internados durante dez anos, entre 1986 e 1996, na UCIR do Serviço de Pneumologia, do Hospital de Santa Maria, com o diagnóstico de pLp. Analisámos os registos de doze doentes, internados no período referido, em relação a epidemiologia, factores de risco, características clínicas, diagnóstico e complicações. Foram comparados os resultados, entre os doentes falecidos e não falecidos bem como com os doentes internados no mesmo período, com pneumonia da comunidade de outras etiologias (n=166). A gravidade foi avaliada pelo APACHE II e o intervencionismo terapêutico pelo TISS determinados nas primeiras 24 horas de internamento.

A distribuição por sexos revelou que 91,7% (n = 11) doentes pertenciam ao sexo masculino. A idade

média era de 49,6 ± 11,9 (min: 27 e máx: 68) anos. Os estudos estatísticos utilizados na análise comparativa dos subgrupos, foram os testes de Qui quadrado e de ANOVA.

RESULTADOS

Dos doze processos clínicos analisados, verificámos que a média de dias de internamento foi de 29,5 ± 5,6 (min: 1 e máx: 50) dias. Em relação a epidemiologia, apenas quatro doentes tinham história epidemiológica sugestiva e também em quatro, a pneumonia ocorreu sem prevalência sazonal. Da epidemiologia e factores de risco para a infecção (Fig. 1), o tabagismo e o alcoolismo foram os mais frequentes. Dos doentes com doença hematológica, um tinha S. mielodisplásico e outro leucémia "hairy cells".

No que se refere às características clínicas, 91,7% (n = 11) doentes tinham doença multisistémica, como poderemos ver no Quadro I.

O diagnóstico etiológico foi confirmado em todos os doentes, pelo teste de imunofluorescência directa, através de amostras de secreções brônquicas/lavado bronco-alveolar (LBA) (n = 3); pela cultura de secreções brônquicas / LBA (n = 3) e pelo teste serológico

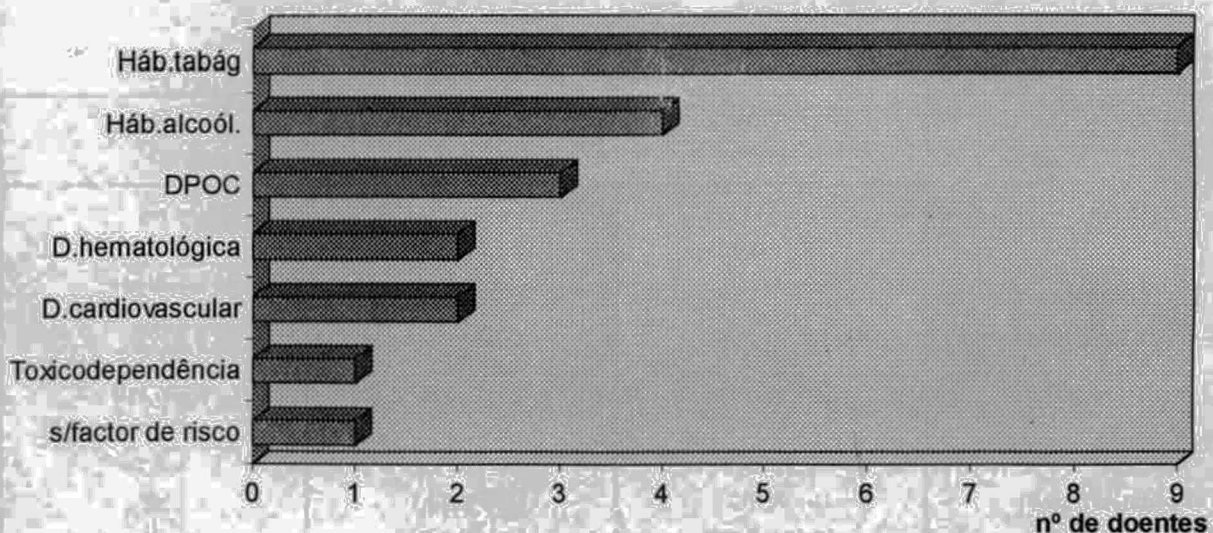


Fig. 1 – Factores de risco para pLp

QUADRO I

Doença multisistémica em doentes com pLP

PATOLOGIA	Nº DOENTES
Disfunção hepática	9
Insuficiência renal	7
Hiponatremia	6
Rabdomiólise	4
Endocardite	1
SDRA	1

(n = 8). O quadro clínico foi agravado pelas complicações, que se verificaram em todos os doentes (Quadro II), tendo falecido 58,3% (n = 7) doentes.

QUADRO II

Complicações dos doentes com pLP

PATOLOGIA	Nº DE DOENTES (n)
Septicémia nosocomial	5
Hemorragia gastro-intestinal	4
Coagulopatia intravascular disseminada (CID)	1
Embolia Pulmonar	1
Hemorragia alveolar	1

QUADRO III

Parâmetros de gravidade em doentes com pLP

	FALECIDOS (n=7)	NÃO FALECIDOS (n=5)	p
Idade	49,1±13,2	50,2±11,5	NS
APS	23,7±5,4	15,6±4,8	p=0,02
APACHE II	27,1±5,8	18,2±2,6	p=0,01
TISS	28,1±9,9	22,6±8,9	NS
ESP (5)	28,6%	20%	NS
P(A-a) O ₂ mmHg	405,9±196,4	250,2±134,2	p=0,158
FR c/min	33,6±12,4	29,2±7,7	NS
Na mEq/l	133,7±8,7	141,8±3,9	p=0,08
Creatinina mmol/l	191,9±100,1	134,5±78,1	NS
Leucocitos	12.374±8.425	13.348±8.623	NS

Da análise dos parâmetros de gravidade à entrada entre os doentes falecidos e os sobreviventes (Quadro III), constatámos que apenas o APACHE II, à custa do APS, era significativamente ($p = 0,02$) mais elevado nos doentes falecidos. Nestes, o gradiente alvéolo-capilar e a creatinina eram superiores bem como natremia inferior, no entanto sem significado estatístico.

Comparando as pneumonias da comunidade em geral com as de etiologia a *Legionella pneumophila*, verificámos que havia uma diferença estatisticamente significativa em relação a alguns parâmetros de gravidade (Quadro IV).

Na realidade os doentes com pLP aparentavam maior gravidade, documentada pelo APS e pela maior necessidade de ventilação mecânica. No entanto, a mortalidade superior neste grupo de pneumonias não teve significado estatístico. Ao considerar-se apenas os doentes que estiveram submetidos a ventilação mecânica, não foi possível observar diferenças, relativamente aos parâmetros de gravidade e à mortalidade (Quadro V).

De uma forma geral e face aos resultados apresentados, poderemos afirmar que apesar da pLP ser uma pneumonia da comunidade, deve considerar-se como um subgrupo individualizado, com determinadas características particulares, pela gravidade e elevada mortalidade.

QUADRO IV

Análise comparativa entre pneumonias da comunidade em geral e secundárias a *Legionella pneumophila*

	<i>Legionella pneumophila</i> (n=12)	Outras etiologias (n=166)	p
Idade	49,6±11,9	48,8±18,9	NS
TISS	25,8±9,5	18,4±9,5	p < 0,05
APS	20,3±6,5	13,6±8,9	p = 0,01
APACHE II	23,4±6,5	18,4±10,2	NS
Ventilados	92,7%	53,9%	p = 0,01
Falecidos	58,3%	31,8%	NS

QUADRO V

Comparação dos resultados dos doentes ventilados, com pneumonia da comunidade por *Legionella pneumophila* e outras etiologias

	<i>Legionella pneumophila</i> (n=11)	Outras etiologias (n=84)	p
Idade	48,6±12,1	51,5±19,8	NS
TISS	27±9,1	26,5±10,2	NS
APS	21,5±5,4	18,8±8,4	NS
APACHE II	24,8±6,4	24,7±8,6	NS
Dias de ventilação	11,5±12,5	9,8±12,6	NS
Mortalidade	63,6%	55,4%	NS

DISCUSSÃO

A incidência de *Legionella pneumophila*, como causa de pneumonia, depende da área geográfica, podendo ser tão alta como 25% (3). As *Legionellas* ocupam o terceiro lugar, por ordem de frequência, a seguir ao Pneumococo e *Mycoplasma* (4). Transmite-se por via aérea, através da inalação de vapores condensados, que contêm o microrganismo, causando doença em cerca de 4% dos indivíduos expostos, mais frequentemente no Verão e Outono, podendo ocorrer de forma epidémica ou isoladamente. No nosso estudo, a prevalência sazonal surgiu em 66,7% dos doentes. Um trabalho efectuado durante um ano em 346 adultos internados num Hospital do Sul de Israel, por pneumonia adquirida na comunidade, revelou que 34% dos casos ocorreram na Primavera,

enquanto 18% no Outono (p=0,036); agentes etiológicos como *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp* e casos de etiologia desconhecida, não mostraram na sua incidência, variação sazonal significativa (5,6). Dois estudos realizados sobre a incidência de pneumonia adquirida na comunidade em anos consecutivos mostraram que o pico de incidência sazonal não é idêntico de ano para ano (5).

Isto significa que a distribuição sazonal apresentada é válida para o ano em estudo e pode não indicar incidências semelhantes em anos seguintes (5).

A pLp pode atingir qualquer grupo etário, mas principalmente e com formas mais graves, os mais idosos (4^a-6^a décadas da vida), imunodeprimidos e portadores de doença prévia, cardiovascular, respiratória, renal ou diabetes. Como foi observado no presente trabalho, predomina no sexo masculino (2-3

para l), sobretudo fumadores e alcoólicos. Os resultados do nosso estudo, permitiram verificar que os hábitos alcoólicos (33,3%) e tabágicos (58,3%) predominaram relativamente a outros factores de risco. Um grupo da Universidade Autónoma de Barcelona, fez um estudo comparativo entre 125 casos de infecção por *Legionella pneumophila* nosocomial e 33 casos adquiridos na comunidade. Em relação aos factores de risco, encontraram resultados estatisticamente significativos em hábitos tabágicos, doença pulmonar crónica, neoplasia, oxigenioterapia e corticoterapia (7). Um outro estudo realizado em 30 doentes com doença dos Legionários verificou que as pessoas com estes factores de risco, tinham maior probabilidade de desenvolver doença grave com insuficiência respiratória e outras complicações sistémicas (6).

É frequente o envolvimento multisistémico, em particular o rim, o fígado e o sistema nervoso (1,2). O exame anátomo-patológico do pulmão revela compromisso dos alvéolos, bronquíolos terminais e tecido intersticial. Os grandes brônquios não são geralmente afectados. Após a fagocitose, as Legionellas conseguem sobreviver e proliferar nos macrófagos alveolares (4).

A pLp, geralmente apresenta-se como síndrome subaguda, com manifestações constitucionais e o exame físico não revela sinais de condensação, havendo uma dissociação clínico-radiológica, com predomínio de queixas sistémicas relativamente às respiratórias. Estes factos conduzem por vezes a diagnósticos em fase tardia, e com gravidade considerável (3). Como se documentou no presente estudo o APS e a percentagem de doentes ventilados, foi francamente superior ($p=0,01$) em relação às pneumonias da comunidade de outras etiologias. Na realidade o suporte ventilatório, foi uma necessidade em quase todos os doentes com pLp (91,6%), pela gravidade e rapidez de evolução do compromisso da função respiratória.

A *Legionella pneumophila* pode ser isolada no sangue, secreções brônquicas, líquido pleural, tecido pulmonar, através de meios apropriados. Também é possível a detecção do antígeno da *Legionella pneumophila* na urina. Consideram-se amostras apropria-

das, as obtidas até 4 a 6 dias depois do início do quadro clínico, mesmo fazendo tratamento específico (8). Os aspirados transtraqueais e lavado bronco-alveolar, permitem a detecção do microrganismo em 90% dos casos (4). A imunofluorescência directa, permite visualizar o microrganismo, sendo o método mais rápido para a confirmação diagnóstica, mas com baixa sensibilidade. Os resultados negativos não excluem completamente a doença em causa, particularmente se houver poucos bacilos em cultura ou se a doença estiver no início. A mais usada é a técnica de imunofluorescência indirecta. É considerado resultado positivo, um título crescente de anticorpos de pelo menos quatro vezes entre a fase aguda e a convalescência ou um título superior ou igual a 128. Estes resultados devem ser valorizados num contexto clínico, pois em áreas endémicas, títulos superiores ou iguais a 128, podem ser detectados em indivíduos sem qualquer manifestação de doença (1). Há também reacções cruzadas para leptospirose, tularémia, *Chlamydia psittaci* e outras. A seroconversão ocorre habitualmente em 3 semanas, mas há casos em que só acontece ao fim de 6 semanas. Os anticorpos não garantem protecção, visto que as infecções recorrentes ocorrem em indivíduos com presença de anticorpos no sangue (8).

A pLp pode evoluir para a cura, progredir para o abscesso do pulmão, insuficiência respiratória grave e morte em 5% dos indivíduos tratados. Naqueles que não fazem terapêutica com eritromicina ou associação com rifampicina em situações mais graves, ou imunodeprimidos, mesmo a tomar antibiótico, a mortalidade atinge 25% (2). O aumento do uso dos macrólidos durante a última década como tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade, têm sido associadas com o aparecimento de resistência a eritromicina (9). Em 1979, Espanha tinha menos de 1% de resistência à eritromicina e em 1994, aumentou para 15-17%; outros países europeus, como a França, Bélgica ou Hungria, têm excedido 25% de resistências (9). A decisão do tratamento dos doentes com pneumonia da comunidade é difícil. Usar penicilina em altas doses sem inicialmente cobrir *M. pneumoniae* e *L.*

pneumophila; ou usar macrólidos isoladamente, com o risco de existência de *S. pneumoniae* totalmente resistente em alguns casos (9), é um problema que deve ser ponderado.

Os indivíduos imunodeprimidos têm uma susceptibilidade à infecção nove vezes maior do que a população em geral. Cerca de 3% das pneumonias em imunodeprimidos são causadas por *Legionella pneumophila* (8). A gravidade é dada pela frequência respiratória (>30 ciclos/min), frequência cardíaca (>110/min), leucocitose (>14000/mm³), aumento da creatinínemia (>2mg/dl), hiponatremia (<130mg/dl), PaO₂ <50mmHg, hematuria e alterações radiológicas (1,8). No nosso estudo a frequência respiratória, a P(A-a)O₂ e a creatinina foram mais elevados enquanto a natremia foi menor nos doentes falecidos embora sem significado estatístico. Num trabalho efectuado em 158 doentes com infecção a *Legionella pneumophila*, verificou-se que a insuficiência respiratória foi a complicação mais comum, seguida de insuficiência renal e choque (7).

É frequente a fadiga arrastada, meses após a infecção. Cerca de 80 a 90% dos doentes sem doença subjacente ou sem imunossupressão, curam sem sequelas, havendo casos de recuperação espontânea em 6 a 8 dias (2).

Um trabalho efectuado em 400 doentes com pneumonia adquirida na comunidade, a etiologia foi

obtida em 165 casos, dos quais 30 foram causados por *Legionella pneumophila*. Embora as manifestações clínicas individuais não sejam suficientemente distintas para diferenciar a doença dos Legionários de outros tipos de pneumonias adquiridas na comunidade, há um perfil clínico sugestivo que aumenta a probabilidade do diagnóstico. Tem sido referido que a encefalopatia, hiponatremia, hematuria microscópica, anormalias da função renal e hepática ocorrem mais frequentemente na doença dos Legionários do que em outros tipos de pneumonias. A taxa de mortalidade anda à volta dos 10%, mas é superior nos doentes com doença cardíaca, insuficiência respiratória, envolvimento multilobar e incorrecta terapêutica empírica. A instituição precoce de terapêutica apropriada é de grande importância na evolução da doença. Foi observado que nos doentes não tratados desde o início com eritromicina, a mortalidade aumentou para 27%. Ruf *et al*, também verificaram que a mortalidade nos doentes tratados com eritromicina foi 4,5%, enquanto naqueles tratados com outros antibióticos foi 57,9%.

Em resumo, em doentes com pneumonia grave adquirida na comunidade, com insuficiência respiratória e progressão radiológica, deve ser pensado como um dos agentes mais prováveis – a *Legionella pneumophila* – e considerada a terapêutica empírica com eritromicina (6).

BIBLIOGRAFIA

1. SOUSA M, MAGALHÃES V. Infecções em Pneumologia. Monografia do 25º Curso Pneumologia para pós-graduados FML (Ed); 1992: 92- 94.
2. VALENTE C, LINO A, BARATA F *et al*. Doença dos Legionários. Da epidemiologia ao tratamento. Arq. SPPR 1993; 10 (4): 245 - 251.
3. HOPKINS C C. Community-acquired pneumonia. Pulmonary diseases and disorders. Alfred P. Fishman (Ed), 2ª ed, 1988:1535-1542.
4. BEATY H N, PASCULLE A W. Legionella Infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, New york (Ed); 1987: 620 - 623.
5. LIEBERMAN D, LIEBERMAN D, PORATH A. Seasonal variation in community acquired pneumonia. Eur. Respir J 1996; 9:2630 - 2634.
6. FALCCÓ V, FERNANDEZ DE SEVILLA T, ALEGRE J. Legionella Pneumophila – a cause of severe community – acquired pneumonia. Chest 1991; 100:1007-11.
7. PEDRO-BOTET ML, SABRIA-LEAL M, HARO M *et al*. Nosocomial and community acquired Legionella pneumoni-ae: clinical comparative analysis. Eur. Respir J 1995; 8:1929-1933.
8. MOITA ML. Pneumonias. Pneumologia na prática clínica, M. Freitas e Costa (Ed), 1996; 1:495 - 524.
9. TORRES A, AUSINA V. Empirical treatment of non severe community – acquired pneumonia: still a difficult issue. Eur. Respir J 1995; 8:1996-1998.