

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO POR *Legionella pneumophila*
EM PACIENTES QUE INTERNARAM NO HCPA COM
PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE**

MARIA BERNADETE FERNANDES CHEDID

PORTO ALEGRE, 2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO POR *Legionella pneumophila*
EM PACIENTES QUE INTERNARAM NO HCPA COM
PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

MARIA BERNADETE FERNANDES CHEDID

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Pneumologia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a
obtenção do título de Doutor em Medicina*

ORIENTADOR: PROFESSOR SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO
CO-ORIENTADOR: PROFESSOR PAULO DE TARSO ROTH DALCIN

PORTO ALEGRE, 2002

C514i Chedid, Maria Bernadete Fernandes

Incidência de infecção por *Legionella pneumophila* em pacientes que internaram no HCPA com pneumonia adquirida na comunidade / Maria Bernadete Fernandes Chedid ; orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto ; co-orient. Paulo de Tarso Roth Dalcin. – 2002.
198 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina : Pneumologia, Porto Alegre – RS, 2002.

1. Doença dos legionários: Epidemiologia 2. *Legionella pneumophila* 3. Pneumonia bacteriana : Epidemiologia 4. Porto Alegre (RS) 5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha II. Dalcin, Paulo de Tarso Roth III. Título.

NLM: WC 202

A meus pais, Mário Fernandes (in memoriam) e Beatriz, pelos valores que me legaram.

A meu esposo Aljamir, pelo incentivo às minhas atividades acadêmicas.

A meus filhos Márcio e Roberto, pelo apoio às minhas atividades profissionais.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao Professor Mario Rigatto, in memoriam, por congregar,
estimular e valorizar seus alunos, legando a esta UFRGS uma
descendência profícua que hoje constitui a Pneumologia gaúcha.*

APRESENTAÇÃO E AGRADECIMENTOS

O presente trabalho surgiu de um contato realizado com o Professor Menna Barreto, no Congresso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, em Belo Horizonte, no ano de 1996, quando lhe externei minha preocupação sobre a dificuldade de obter o diagnóstico das pneumonias causadas por bactérias atípicas em nosso meio, particularmente as causadas por *Legionella*. Obtendo sua empatia, consegui que revisasse um projeto de pesquisa em pneumonias que desejava fazer como meu estudo de pós-Graduação em nível de doutorado na UFRGS, o que nos uniu em torno desse tema.

Era clara para nós a necessidade de se conhecer a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade em nosso meio, pela importância dessa patologia como causa de morbimortalidade. O tema já era objeto de discussão pelas Sociedades de pneumologia inglesa, canadense e americana, que já haviam editado suas normas orientando o tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade, com base nos levantamentos epidemiológicos realizados em seus próprios países (British Thoracic Society, 1993; Mandell & Niederman, 1993; ATS, 1993). No Brasil, a SBPT editara o Iº Consenso Brasileiro sobre Pneumonias Adquiridas na Comunidade (Cardoso *et al.*, 1998), apoiando-se nos consensos internacionais e num estudo sobre a etiologia das pneumonias no Brasil, realizado em São Paulo, em 1998, em pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) de tratamento ambulatorial, que correspondiam aos grupos 1 e 2 da classificação da *American Thoracic Society* (ATS). Foi diagnosticada pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em 4 de 69 pacientes (6%), por título único $\geq 1:256$, ou por aumento de quatro vezes entre os títulos da fase aguda e convalescente. Não havia, porém, informação sobre o número de pacientes que foram diagnosticados usando o critério de título único de anticorpos $\geq 1:256$, nem a titulação obtida (Rocha *et al.*, 2000). Estudo de 42 pacientes consecutivos hospitalizados pelo período de um ano com PAC, em Belo Horizonte, entre 1998-99, identificou 2 pacientes com pneumonia por *Legionella*, dentre 8 pacientes com PAC grave internada em UTI. Como não foi pesquisada a etiologia por *Legionella* sistematicamente, em todos os pacientes, esse estudo não obteve uma incidência anual de pneumonias por *Legionella* em pacientes hospitalizados (Corrêa *et al.*, 2001).

Nosso objetivo era iniciar um estudo das pneumonias adquiridas na comunidade que necessitassem de internação, com maior morbidade e mortalidade, visando ao diagnóstico das chamadas “pneumonias atípicas”, causadas pelas bactérias *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e pelos vírus da influenza A e B, que são os principais causadores da pneumonia viral dentre o grupo dos vírus respiratórios.

Nosso plano era ambicioso: fazer a detecção de todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade que necessitassem internação no HCPA pelo período mínimo de um ano, e identificar aqueles casos cuja etiologia fosse por agente atípico – os casos clínicos que se mostrassem negativos para esses agentes, seriam os casos designados de pneumonias “típicas”. Nosso referencial teórico, nesse momento, foi um trabalho pioneiro do Dr Marrie (Marrie *et al.*, 1996).

Nossa contribuição à metodologia desses autores seria acrescentar o teste do antígeno urinário para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, que já vinha há alguns anos em experimentação nos EUA, Canadá, Inglaterra e Espanha, e que então se encontrava disponível comercialmente nos EUA. O teste do antígeno urinário já era considerado critério definitivo de pneumonia por *Legionella* (CDC, 1997). No Canadá, o Laboratório Central de Saúde Pública havia desenvolvido um teste de antígenúria para várias espécies de *Legionella*, permitindo o diagnóstico imediato de surtos de legionelose nosocomial (Tang & Toma, 1986). Grupo de pesquisadores do CDC de Atlanta e outros também já estavam utilizando o teste do antígeno urinário para a identificação de casos em surtos (Jernigan *et al.*, 1996; Lepine *et al.*, 1998; Pastoris *et al.*, 1999).

Encontramos um relato sobre o uso do antígeno urinário no serviço de emergência de um hospital em Barcelona, Espanha, que detectou uma alta incidência de pneumonias causadas por *Legionella* (Sopena *et al.*, 1998). Esse trabalho chamou nossa atenção para a vantagem desse teste, cujo resultado é fornecido em cerca de 3 horas, permitindo o diagnóstico rápido, enquanto o paciente ainda está internado. A impossibilidade de realizar um diagnóstico etiológico contemporâneo é sempre frustrante, especialmente para os clínicos que trabalham em serviços de emergência, pneumologistas e intensivistas, constantemente voltados para a necessidade de associar antibiótico macrolídeo aos pacientes internados com pneumonia grave da comunidade. Diante dos relatos encorajadores da literatura, resolvemos realizar nosso projeto de pesquisa por etapas, estudando inicialmente a contribuição do teste de antígenúria para *Legionella pneumophila* ao diagnóstico das pneumonias adquiridas na comunidade, concebendo um projeto de pesquisa que foi aprovado pelo Programa de Pós Graduação em Pneumologia.

A encomenda dos *kits* de fabricação americana demorou alguns meses; ao chegar o material, em julho de 1999, iniciamos a coleta dos casos de pneumonia adquirida na comunidade que eram internados no HCPA para tratamento. Precisávamos usar rapidamente os *kits* recebidos, cujo prazo de validade era curto. Considerando que havia relatos de legionelose em HIV-positivos e relatos de surtos nosocomiais, concebemos um plano piloto que incluía a testagem de todos pacientes com PAC internados (grupos 3 e 4 da ATS), incluindo os HIV-positivos e os pacientes com pneumonia hospitalar.

Constituímos um grupo de trabalho no HCPA e outro na Santa Casa de Misericórdia, para que pudessem ser estudados rapidamente o maior número possível de casos. Nessa última instituição, o projeto “Contribuição do teste de antígeno para *L pneumophila* sorogrupo 1 ao diagnóstico etiológico das pneumonias graves internadas em UTIs da Santa Casa “ foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa. O grupo de pesquisa era constituído pela R2 da Enfermaria de Doenças Infecciosas, Dra Lessandra Rodriguez, e pela então acadêmica de Medicina da FFFCMPA, Nádia Bedin. No HCPA, após aprovação pelo GPPG, a coleta de casos iniciou, com o auxílio da então acadêmica Leticia Chaves e do acadêmico Márcio Fernandes Chedid, que se reuniu à equipe em dezembro de 2000.

Os testes de antígeno a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 começaram a ser realizados no Laboratório de Pesquisa do HCPA, com o auxílio da estagiária do Serviço de Patologia Clínica, Daniela Griza, então acadêmica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da PUCRS.

Em julho de 99 começamos a coleta dos casos clínicos em ambas as instituições. Em novembro do mesmo ano, esse trabalho foi indicado por colegas brasileiros, americanos e canadenses para concorrer a um prêmio no Congresso do *American College of Chest Physicians* (ACCP, 1999). Foi descrito em mural, e está ainda no site do ACCP na internet , no endereço <http://www.chestnet.org/foundation/community.awards/1999/>, onde se pode ler sua descrição, colocando-se o mouse no mapa do Brasil. Nossa responsabilidade tornou-se ainda maior, pelo destaque recebido.

Em janeiro de 2000 tínhamos incluídos no estudo 58 pacientes adultos, com resultados de sorologia para *Legionella pneumophila* sorogrupos 1-6, realizada no Serviço de Patologia Clínica do HCPA, e resultados de teste de antígeno urinário, realizados pelos pesquisadores, nesses mesmos pacientes. Paramos a coleta de casos para discutir os problemas encontrados e redefinir a estratégia, reiniciando o trabalho de coleta em julho de 2000. Tomamos a decisão de continuar o estudo somente no HCPA, pois a equipe da Santa Casa já havia se deslocado para outras atividades clínicas.

Com a informatização dos serviços técnicos e administrativos do HCPA, foi então possível planejar um estudo de incidência de PAC em pacientes que necessitassem internação hospitalar, para detectarmos a incidência de infecção por *Legionella*. Reiniciamos a coleta em julho de 2001, restringindo a pesquisa a pacientes com pneumonia adquirida na comunidade internados, não HIV-positivos, com idade entre 18 e 80 anos. Formamos um banco de soros de fase aguda e convalescente, o que nos permitiria completar posteriormente o estudo, pela detecção sorológica de anticorpos às outras bactérias atípicas e à vírus.

Realizamos então a segunda etapa do trabalho, que consiste na detecção da incidência de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência no soro e por antigenúria, agora apresentado como tese para obtenção do título de Doutora em Medicina.

Quero agradecer em especial à minha equipe de trabalho: ao Dr Darcy de Oliveira Ilha, querido Mestre radiologista, que norteou e enriqueceu o diagnóstico radiológico. Às colegas Dra Lessandra Michelin Rodriguez, Dra Nádia Bedin e Dra Letícia Chaves, meus agradecimentos pela perseverança e pelo estímulo que me impulsionou a finalizar essa tarefa. À farmacêutica Bioquímica Daniela Griza agradeço pelo inestimável auxílio na realização dos testes de antigenúria, no laboratório de pesquisa do HCPA. Ao acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS, Márcio Fernandes Chedid, meus agradecimentos pela dedicação na coleta de casos no HCPA e pelo levantamento da bibliografia para estudo. Aos meus queridos pacientes da pesquisa, que acompanhei até esse ano de 2002, agradeço a confiança e a pronta resposta aos meus pedidos.

Gostaria de agradecer a todos os demais profissionais que tornaram possível a realização desse trabalho:

-À Professora Dra. Temis Reverbel da Silveira, pela decisiva influência na viabilização de condições para a execução desse estudo no complexo técnico e de pessoal do HCPA.

-Ao Professor da Faculdade de Farmácia da UFRGS, Paulo Saraiva, pela inestimável orientação na interpretação dos resultados da sorologia.

-À Professora de epidemiologia Dra Mary Buzzeti, pela orientação segura no planejamento e avaliação dos resultados da pesquisa.

-Ao Dr Ricardo Xavier, aos farmacêuticos e bioquímicos José de Jesus, Maria Clara Correa, Jorge Bajerski e demais funcionários do Serviço de Patologia Clínica, pelo inestimável apoio na coleta e realização dos testes sorológicos do plano piloto.

-Ao GPPG, cujo apoio técnico e financeiro foi indispensável para a realização desse trabalho, especialmente às funcionárias Marta Dotto e Indara Saccilotto.

- Às funcionárias do ambulatório de Pneumologia que tornaram possível meu trabalho no ambulatório de pesquisa, especialmente à secretária Eliane Souza Judeh.
- Aos funcionários da Emergência do HCPA, que me acompanharam no trabalho clínico diário, especialmente aos colegas Dr. Luiz Augusto Baptista e Dr. Antonio Balbinotto.
- Aos funcionários do SAMIS do HCPA, pelo auxílio indispensável em todos esses meses de trabalho, especialmente às sras. Hilda Pereira Silveira e Jane Flâmia.
- Aos funcionários do GSIS, especialmente à analista de sistemas Eliane Berbigier, cujo trabalho viabilizou o levantamento de dados de internações no HCPA.
- À FAPERGS, pelo apoio financeiro ao trabalho.
- À Professora de Língua Portuguesa da UERGS, Maria de Lourdes Fernandes Cauduro, pela criteriosa revisão desta tese.
- À bibliotecária Mônica Borges, pela eficiência na padronização técnica dessa tese.
- Ao Drs Cláudio Telöken e Marcelo Garcia da Rocha, pelo crédito e apoio da Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia.
- À Professora Dra Vera Beatriz Guirland Vieira, pelo estímulo a esse trabalho e pela confiança que se traduziu no convite para integrar o quadro dos professores do Curso de Atualização em Pneumologia para o médico geral, do Programa de Educação Médica Continuada da UFRGS (UFRGS, 2001) durante meu trabalho como doutoranda no Serviço de Pneumologia do HCPA.
- Ao Dr. José da Silva Moreira, pela confiança e apoio que garantiu a finalização desse trabalho, resultado da eficiência com que conduz este Programa de Pós-Graduação.
- Ao Dr Victor L Yu, Chefe do Departamento de Doenças Infecciosas da Universidade de Pittsburgh (PA, EUA), pela orientação e disponibilidade na discussão dos temas de Legionelose e pela oportunidade de cooperação em estudo conjunto (Yu *et al.*, 2002b).
- Ao Dr Paulo de Tarso Roth Dalcin, meu co-orientador, pelas valiosas sugestões e pelo apoio indispensável na conclusão da tarefa.
- Finalmente ao meu orientador, Dr Sérgio Saldanha Menna Barreto, pela confiança demonstrada ao me aceitar com um projeto tão ambicioso e de tanto risco devido às dificuldades de execução que desde o início apresentava.

RESUMO

Introdução: O diagnóstico microbiológico da infecção por *Legionella* é complexo, pois a bactéria não é visualizada à coloração de Gram no escarro, e sua cultura não é realizada na maioria dos laboratórios clínicos. A imunofluorescência direta nas secreções respiratórias tem baixa sensibilidade, em torno de 40% e a técnica da “PCR” não é ainda recomendada para o diagnóstico clínico (CDC, 1997). A detecção de anticorpos no soro é a técnica mais utilizada, e o critério definitivo é a soroconversão para no mínimo 1:128, cuja sensibilidade é de 70 a 80% (Edelstein, 1993). Como critérios diagnósticos de possível pneumonia por *Legionella*, eram utilizados: título único de anticorpos a *L pneumophila* positivo na diluição 1:256, em paciente com quadro clínico compatível (CDC, 1990) e o achado de antígeno a *Legionella* na urina (WHO, 1990). Nos últimos anos, porém, com o uso crescente do teste de antígenúria, foram detectados casos de pneumonia por *Legionella*, que não eram diagnosticados por cultura ou sorologia, tornando-o método diagnóstico de certeza para o diagnóstico de pneumonia por *Legionella* (CDC, 1997). Por sua fácil execução, resultado imediato, e alta sensibilidade - de 86% a 98% (Kashuba & Ballow, 1986; Harrison & Doshi, 2001), tem sido recomendado para o diagnóstico das PAC que necessitam internação hospitalar (Mulazimoglu & Yu, 2001; Gupta *et al.*, 2001; Marrie, 2001), especialmente em UTI (ATS, 2001). Vários estudos documentaram baixo valor preditivo positivo do título único positivo de 1:256, tornando-o sem valor para o diagnóstico da pneumonia por *Legionella*, exceto, talvez, em surtos (Plouffe *et al.*, 1995). Outros detectaram alta prevalência de anticorpos positivos na diluição 1:256 na população, em pessoas normais (Wilkinson *et al.*, 1983; Nichol *et al.*, 1991). A partir de 1996, o CDC de Atlanta recomendou que não seja mais utilizado o critério de caso provável de infecção por *Legionella pneumophila* por título único de fase convalescente $\geq 1:256$, por falta de especificidade (CDC, 1997). A pneumonia por *Legionella* é raramente diagnosticada, e sua incidência é subestimada. Em estudos de PAC, a incidência da pneumonia por *Legionella* nos EUA, Europa, Israel e Austrália, foi estimada entre 1% a 16% (Muder & Yu, 2000). Nos EUA, foi estimado que cerca de 8 000 a 23 000 casos de PAC por *Legionella* ocorrem anualmente, em pacientes que requerem hospitalização (Marston *et al.*, 1994 e 1977). No Brasil, a incidência de PAC causadas por *Legionella* em pacientes hospitalizados é tema de investigação pertinente, ainda não relatado na literatura.

Objetivo: detectar a incidência de pneumonias causadas por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, em pacientes que internaram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por PAC, por um ano.

Material e Métodos: o delineamento escolhido foi um estudo de coorte (de incidência), constituída por casos consecutivos de pneumonia adquirida na comunidade que internaram no HCPA de 19 de julho de 2000 a 18 de julho de 2001. Para a identificação dos casos, foram examinados diariamente o registro computadorizado das internações hospitalares, exceto as internações da pediatria e da obstetrícia, sendo selecionados todos os pacientes internados com o diagnóstico de pneumonia e de insuficiência respiratória aguda. Foram excluídos aqueles com menos de 18 anos ou mais de 80 anos; os procedentes de instituições, HIV-positivos, gestantes, pacientes restritos ao leito; e portadores de doença estrutural pulmonar ou traqueostomias. Foram excluídos os pacientes que tivessem tido alta hospitalar nos últimos 15 dias, e aqueles já incluídos no decorrer do estudo. Os pacientes selecionados foram examinados por um pesquisador, e incluídos para estudo se apresentassem infiltrado ao RX de

tórax compatível com pneumonia, associado a pelo menos um dos sintomas respiratórios maiores (temperatura axilar > 37,8°C, tosse ou escarro; ou dois sintomas menores (pleurisia, dispnéia, alteração do estado mental, sinais de consolidação à ausculta pulmonar, mais de 12 000 leucócitos/mm³). O estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA. Os pacientes eram entrevistados por um pesquisador, dando seu consentimento por escrito, e então seus dados clínicos e laboratoriais eram registrados em protocolo individual. Não houve interferência do pesquisador, durante a internação, exceto pela coleta de urina e de sangue para exame laboratoriais específicos da pesquisa. Os pacientes eram agendados, no ambulatório de pesquisa, num prazo de 4 a 12 semanas após sua inclusão no estudo, quando realizavam nova coleta de sangue, RX de tórax de controle, e outros exames que se fizessem necessários para esclarecimento diagnóstico. Todos os pacientes foram acompanhados por 1 ano, após sua inclusão no estudo. Foram utilizadas a técnica de imunofluorescência indireta para detecção de anticorpos das classes IgG, IgM e IgA a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 no soro, em duas amostras, colhidas, respectivamente, na 1ª semana de internação e depois de 4 a 12 semanas; e a técnica imunológica por teste ELISA para a detecção do antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 na urina, colhida na primeira semana de internação. As urinas eram armazenadas, imediatamente após sua coleta, em freezer a -70°C, e depois descongeladas e processadas em grupos de cerca de 20 amostras. A imunofluorescência foi feita no laboratório de doenças Infecciosas da Universidade de Louisville (KY, EUA), em amostras de soro da fase aguda e convalescente, a partir da diluição 1:8; e a detecção do antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, nas amostras de urina, foi realizada no laboratório de pesquisa do HCPA, pelos investigadores, utilizando um kit comercial de teste ELISA fabricado por Binax (*Binax Legionella Urinary Enzyme Assay*, Raritan, EUA). As urinas positivas eram recongeladas novamente, para serem enviadas para confirmação no mesmo laboratório americano, ao fim do estudo. Foram adotados como critérios definitivos de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, a soroconversão (elevação de 4 vezes no título de anticorpos séricos entre o soro da fase aguda e da fase convalescente para no mínimo 1:128); ou o achado de antígeno de *L pneumophila* sorogrupo 1 na urina não concentrada, numa razão superior a 3, conforme instruções do fabricante e da literatura. Os pacientes foram classificados, de acordo com suas características clínicas, em 1º) portadores de doenças crônicas (doenças pulmonares, cardíacas, diabetes mellitus, hepatopatias e insuficiência renal); 2º) portadores de doenças subjacentes com imunossupressão; 3º) pacientes hígidos ou com outras doenças que não determinassem insuficiência orgânica. Imunossupressão foi definida como esplenectomia, ser portador de neoplasia hematológica, portador de doença auto-imune, ou de transplante; ou uso de medicação imunossupressora nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico (Yu *et al.*, 2002b); ou uso de prednisolona 10 mg/dia ou equivalente nos últimos 3 meses (Lim *et al.*, 2001). As características clínicas e laboratoriais dos pacientes que evoluíram ao óbito por pneumonia foram comparados àquelas dos pacientes que obtiveram cura. Para a análise das variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para as variáveis numéricas contínuas, utilizou-se o teste “t” de Student. Um valor de p < 0,05 foi considerado como resultado estatisticamente significativo (programas SPSS, versão 10). Foi calculada a frequência de mortes por pneumonia na população estudada, adotando-se a alta hospitalar como critério de cura. Foi calculada a incidência cumulativa para pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, em um hospital geral, no período de 1 ano.

Resultados: durante um ano de estudo foram examinados 645 registros de internação, nos quais constavam, como motivo de baixa hospitalar, o diagnóstico de pneumonia ou de insuficiência respiratória aguda; a maioria desses diagnósticos iniciais não foram confirmados. Desses 645 pacientes, foram incluídos no estudo 82 pacientes, nos quais os critérios clínicos ou radiológicos de pneumonia foram confirmados pelos pesquisadores.

Durante o acompanhamento desses pacientes, porém, foram excluídos 23 pacientes por apresentarem outras patologias que mimetizavam pneumonia: DPOC agudizado (5), insuficiência cardíaca (3), tuberculose pulmonar (2), colagenose (1), fibrose pulmonar idiopática (1), edema pulmonar em paciente com cirrose (1), somente infecção respiratória em paciente com sequelas pulmonares (4); ou por apresentarem critérios de exclusão: bronquiectasias (4), HIV positivo (1), pneumatocele prévia (1). Ao final, foram estudados 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, sendo 20 do sexo feminino e 39 do sexo masculino, com idade entre 24 e 80 anos (média de 57,6 anos e desvio padrão de $\pm 10,6$). Tivemos 36 pacientes com doenças subjacentes classificadas como “doenças crônicas”, dos quais 18 pacientes apresentavam mais de uma co-morbidade, por ordem de prevalência: doenças pulmonares, cardíacas, diabetes mellitus, hepatopatias e insuficiência renal; neoplasias ocorreram em 9 pacientes, sendo sólidas em 7 pacientes e hematológicas em 2. Dos 59 pacientes, 61% eram tabagistas e 16,9%, alcoolistas. Do total, 10 pacientes apresentavam imunossupressão. Dos demais 13 pacientes, somente um era previamente hígido, enquanto os outros apresentavam tabagismo, sinusite, anemia, HAS, gota, ou arterite de Takayasu. A apresentação radiológica inicial foi broncopneumonia em 59,3% dos casos; pneumonia alveolar ocorreu em 23,7% dos casos, enquanto ambos padrões ocorreram em 15,2% dos pacientes. Pneumonia intersticial ocorreu em somente um caso, enquanto broncopneumonia obstrutiva ocorreu em 5 pacientes (8,5%). Derrame pleural ocorreu em 22% dos casos, e em 21 pacientes (35%) houve comprometimento de mais de um lobo ao RX de tórax. Foram usados beta-lactâmicos para o tratamento da maioria dos pacientes (72,9%). A segunda classe de antibióticos mais usados foi a das fluoroquinolonas respiratórias, que foram receitadas para 23 pacientes (39,0%), e em 3º lugar, os macrolídeos, usados por 11 pacientes (18,6%). Apenas 16 pacientes não usaram beta-lactâmicos, em sua maioria recebendo quinolonas ou macrolídeos. Dos 43 pacientes que usaram beta-lactâmicos, 25 não usaram nem macrolídeos, nem quinolonas. Em 13 pacientes as fluoroquinolonas respiratórias foram as únicas drogas usadas para o tratamento da pneumonia. Do total, 8 pacientes foram a óbito por pneumonia; em outros 3 pacientes, o óbito foi atribuído a neoplasia em estágio avançado. Dos 48 pacientes que obtiveram cura, 33 (68,7%) estavam vivos após 12 meses. Os resultados da comparação realizada evidenciaram tendência a maior mortalidade no sexo masculino e em pacientes com imunossupressão, porém essa associação não alcançou significância estatística. Os pacientes que usaram somente beta-lactâmicos não apresentaram maior mortalidade do que os pacientes que usaram beta-lactâmicos associados a outras classes de antibióticos ou somente outras classes de antibióticos. Examinando-se os pacientes que utilizaram macrolídeos ou quinolonas em seu regime de tratamento, isoladamente ou combinados a outros antibióticos, observou-se que também não houve diferença dos outros pacientes, quanto à mortalidade. Os pacientes com padrão radiológico de pneumonia alveolar tiveram maior mortalidade, e essa diferença apresentou uma significância limítrofe ($p=0,05$). Nossa mortalidade (11,9%) foi similar à de Fang *et al.* (1990), em estudo clássico de 1991 (13,7%); foi também similar à média de mortalidade das PAC internadas não em UTI (12%), relatada pela ATS, no seu último consenso para o tratamento empírico das PAC (ATS, 2001). Foram detectados 3 pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 na população estudada: 2 foram diagnosticados por soroconversão e por antigenúria positiva, e o 3º foi diagnosticado somente pelo critério de antigenúria positiva, tendo sorologia negativa, como alguns autores (McWhinney *et al.*, 2000). Dois pacientes com PAC por *Legionella* não responderam ao tratamento inicial com beta-lactâmicos, obtendo cura com levofloxacina; o 3º paciente foi tratado somente com betalactâmicos, obtendo cura.

Conclusões: A incidência anual de PAC por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, no HCPA, foi de 5,1%, que representa a incidência anual de PAC por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 em um hospital geral universitário.

Comentários e Perspectivas: Há necessidade de se empregar métodos diagnósticos específicos para o diagnóstico das pneumonias por *Legionella* em nosso meio, como a cultura, a sorologia com detecção de todas as classes de anticorpos, e a detecção do antígeno urinário, pois somente com o uso simultâneo de técnicas complementares pode-se detectar a incidência real de pneumonias causadas tanto por *Legionella pneumophila*, como por outras espécies. A detecção do antígeno de *Legionella* na urina é o teste diagnóstico de maior rendimento, sendo recomendado seu uso em todas as PAC que necessitem internação hospitalar (Mulazimoglu & Yu, 2001; Gupta *et al.*, 2001); em todos os pacientes com PAC que apresentem fatores de risco potenciais para legionelose (Marrie, 2001); e para o diagnóstico etiológico das pneumonias graves (ATS, 2001). Seu uso é indicado, com unanimidade na literatura, para a pesquisa de legionelose nosocomial e de surtos de legionelose na comunidade.

Unitermos: Pneumonias por *Legionella pneumophila*; incidência de pneumonias por *Legionella pneumophila*; antígeno urinário a *Legionella*; diagnóstico da PAC por *Legionella*.

ABSTRACT

Introduction: *Legionella* infections are difficult to diagnose, because the bacteria is not seen at Gram stain and the sputum culture is not performed at most laboratories. Besides that, the direct fluorescent antibody test of respiratory secretion has low sensitivity (40%) and detection by PCR techniques is still not recommended for clinical diagnosis (CDC, 1997). The most used test is antibody detection by immunofluorescence technique or by ELISA, with a demonstration of fourfold or greater rise in the reciprocal immunofluorescent antibody (IFA) titer to greater than or equal to 1:128 against *Legionella pneumophila* serogroup 1 between paired acute-and convalescent-phase serum specimens, which sensitivity ranges between 70 - 80% (Edelstein, 1993). Case definitions for Legionnaires' disease agreed that patients with pneumonia who have positive results in urinary antigen assays or positive results in the direct fluorescent antibody (DFA) staining of respiratory secretions, had "probable" or "presumptive" disease (WHO; 1990), as well as those who have single antibody titers of $\geq 1:256$ (CDC, 1990). The *Legionella* urinary antigen test have been increasingly used in the last years, showing patients with positive results despite of negative culture tests or non-diagnostic serologies. Since then, the urinary antigen test has become a valuable tool in the prompt diagnosis of Legionnaires' disease, and also a definitive criterion for the diagnosis of Legionella pneumonias (CDC, 1997). Due to its high sensitivity, in the range of 86% to 98% (Kashubba & Ballow, 1986; Harrison & Doshi, 2001), it has been recommended to the diagnosis of community-acquired pneumonia which requires hospitalization (Mulazimoglu & Yu, 2001; Gupta *et al*, 2001), mainly in the ICU (ATS, 2001). Concerning to the "presumptive" criterion of single antibody title of 1:256, in the absence of seroconversion, it was concluded that it shall not be used except in the outbreak setting, since it has been reported to have low predictive value (Plouffe *et al*, 1995); and has also low specificity (CDC, 1997), since it has been reported high prevalence of positive antibodies at 1:256 in healthy populations (Wilkinson *et al*, 1983; Nichol *et al*, 1991). Legionnaires' disease is markedly undiagnosed, either its incidence underestimated. In several studies of CAP conducted in the USA, Europe, Israel and Australia the proportion of pneumonias caused by *Legionella* has ranged from 1% to 16% (Muder & Yu, 2000). In USA, the incidence of Legionella CAP in patients requiring hospitalization is estimated between 8000 to 23 000 cases per year (Marston *et al*, 1994 ; Marston *et al*, 1997). Such incidence in Brazil has not yet been estimated, being an important issue to study

Objective : our goal is to detect the incidence of *Legionella* CAP in patients requiring hospitalization for a year, at the HCPA.

Material and Methods: a cohort study (an incidence study) of adult patients with CAP who were hospitalized for one year (from 2000-2001) at HCPA. All patients with age $18 \geq 80$ were screened for study entry except: residents in institutions, those disabled to walk, those who had been discharged from hospital in the last 15 days; either pregnant women, HIV-positives, or patients with structural lung diseases (bronchiectasis, cistic fibrosis) or tracheostomized. Admission logs were screened daily from Monday trough Friday (including the ones who had been hospitalized in the week-end) by the researchers. Patients with an admission diagnosis either of pneumonia or acute respiratory failure were evaluated daily by the researchers, and enrolled if they had a Chest X-Ray taken within 48 hours of admission revealing a new infiltrate consistent with pneumonia and at least 1 of the following " major criteria" : fever (axillary temperature $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), cough, or sputum; or 2 of the following "minor criteria": dyspnea, abnormal mental status, signs of consolidation by examination, pleuritic chest pain

or abnormal white blood cell count ($> 12.000/cm^3$ or band forms $> 4\%$). Information about risk factors, symptoms and outcome was collected through interview and medical chart review. Urine and serum samples were collected from consenting individuals during the acute phase at the hospital. After discharge, they came to the research ambulatory to consultation 4 to 12 weeks after patient enrollment, when the research doctor asked a new Chest X-Ray and serum sample of the convalescent phase to antibody test, along with other necessary exams. All the survivors were followed for a whole year after their inclusion in the study. Acute and convalescent sera were stored at $-70^\circ C$ and sent in dry ice (in a "batch") to the Infectious Diseases laboratory of University of Louisville (KY, USA), where they were tested by indirect immunofluorescent assay to IgG, IgM, and IgA antibodies to *L pneumophila* serogroups 1-6, starting at dilution of 1:8. It was used a kit test manufactured by Zeus Scientific, Inc (Raritan, NJ, USA). All the urine samples collected were immediately frozen at $-70^\circ C$ to be further tested in batches, at the Research lab of HCPA, by the investigators, with a commercial EIA kit test manufactured by Binax (BINAX Legionella Urinary Enzyme Assay). The positive ones were refrozen and further sent in a "batch" to the American laboratory, to be retested by the same kit test. Patients were diagnosed as having definite infection by *L pneumophila* serogroups 1-6 either if they had a 4-fold rise in antibody titer to at least 1:128 or greater dilution; or if they had positive urinary antigen, performed at our lab as recommended by the manufacturer and by the literature. A comparison was made between the patients who died and the survivors, regarding his clinical and laboratory features. Testing procedures to detect significant differences between groups included the Pearson chi-squared test or Fisher exact tests for categorical variables and Student's t-test for continuous variables. Associations were considered statistically significant if the p value was $< 0,05$, using a 2-tailed test (SPSS program, version 10). Death by pneumonia was definite as the patient who died primarily due to the worsening of his lung sickness; thus, was calculated the frequency of deaths in our population. Patients who improved and were discharged, were classified as "cured". Finally, we calculated the cumulative incidence of CAP caused by *Legionella pneumophila* serogroups 1-6 in a general hospital, for a year.

Results: during a whole year, from 645 hospital admission logs with the diagnosis of pneumonia or acute respiratory failure screened, only 82 cases of CAP were obtained. During the follow up in the hospital or ambulatory, 23 patients were excluded either because Chest X-Ray failed to show a new pulmonary infiltrate (5 patients), alternative diagnosis were made (COPD, 5 patients; heart failure, 3; tuberculosis, 2; colagenosis, 1; idiopathic pulmonary fibrosis, 1). Additional 6 patients revealed exclusion criteria as being HIV positive (1 patient), to have bronchiectasis (4) or pneumatocele (1). Thus, 59 patients constituted the final study group, being each patient enrolled only once. The mean age was 57,6 years (ranging from 24 to 80), being 20 women and 39 men. Most of them (36 patients, 61%) had chronic underlying diseases; half of them had more than one disease, being more prevalent: lung diseases, heart diseases, diabete mellitus, liver diseases and renal failure. Regular cigarette smokers represented 61% of the total, and alcohol intake, 16,9%. Cancer occurred in 9 patients, being solid organ malignancy in 7 and haematologic malignancy in 2. From our 59 patients, 10 were classified as immunossupressed, defined as splenectomy, haematological malignancy, autoimmune disease, transplant recipient, cancer chemotherapy within 4 weeks (Yu *et al*, 2002), or prednisolone use ≥ 10 mg/day (or equivalent), for at least 3 months before admission (LIM *et al*, 2001). In the remaining 13 patients, only one was previously healthy, while the others had sinusitis, anemia, hypertension, or other mild diseases. At admission, Chest X-Ray showed interstitial pneumonia in only one patient; bronchopneumonia in 59,3% and airspace pneumonia in 23,7%, while both patterns occurred concomitantly in 15,2%. Obstructive pneumonia (Fang *et al*, 1990) occurred in 5 patients with lung cancer. Pleural effusion occurred in 22%, and in 21 patients (35%) the presentation was multilobar. The antibiotic class most

used were beta-lactams, in 72,9% of the patients. The remaining received at most respiratory quinolones and macrolides. From the group that used beta-lactams, 25 patients did not use either quinolones or macrolides. There were not statistic differences in mortality regarding age, sex, or treatment between the groups who received beta-lactams alone versus the group that received macrolides or respiratory quinolones. The only significant association occurred between radiographic pattern of airspace pneumonia and greater mortality ($p= 0,05$). In this study 3 patients had pneumonia caused by *Legionella pneumophila* serogroup 1: 2 patients had seroconversion and positive antigen urinary test; the third patient had a positive urinary antigen with negative serologies, like some authors (McWHINNEY *et al*, 2000). The former two patients worsened with beta-lactams, prescribed before the etiological diagnosis, getting resolution of their pneumonia with levofloxacin; the third one used only beta-lactams, getting cure. There were 7 deaths for pneumonia, and 4 deaths for cancer. From 48 survivors, 33 patients (68,7%) were alive after 12 months. Our mortality rate (13,5%) is similar to the one reported in the literature (ATS, 2001).

Conclusions: the incidence of hospitalized CAP by *Legionella pneumophila* serogroups 1-6 in our hospital in the year 2000-2001 was 5,1%, which represents the annual incidence of *Legionnaires'* disease in a general hospital of South Brazil.

Comments and perspectives: complementary diagnostic methods like culture, serologies to detection of all classes of immunoglobulins and urinary antigen tests shall be used to detect infections by *Legionella* in our country to detect the real incidence of pneumonias caused by *Legionella species*. At the moment, the *Legionella* antigen test has the greatest yield among the available tests. It is recommended to all hospitalized PAC patients (Mulazimoglu & Yu, 2001; Gupta *et al*, 2001); and also to all patients who have potential risk factors for legionellosis (Marrie, 2001), as well as to the etiological diagnosis of severe pneumonias (ATS, 2001). Its use is recommended, with unanimity, to the diagnosis of community and nosocomial outbreaks.

Key words: Legionnaires's disease; incidence of CAP requiring hospitalization; *Legionella* urinary antigen; diagnosis of Legionnaires' disease.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Abreviaturas

1 INTRODUÇÃO: As Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC)	p. 1
1.1 Conceito e Epidemiologia	p. 1
1.2 Etiologia das PAC	p. 3
1.3 Apresentação Clínica e Radiológica das PAC. PAC Grave	p. 9
1.4 As PAC por Patógenos Atípicos e seu Diagnóstico	p. 14
1.4.1 Conceito	p. 14
1.4.2 Histórico	p. 14
1.4.3 Classificação das PAC em síndromes típica e atípica	p. 16
1.5 O Diagnóstico Laboratorial das PAC	p. 21
1.6 O Tratamento Empírico das PAC. A Estratificação por Grupos e os Consensos	p. 22
1.7 A Pneumonia por <i>Legionella</i>	p. 28
1.7.1 A infecção por <i>Legionella</i>: microbiologia, patogênese e epidemiologia	p. 28
1.7.2 Síndromes clínicas da infecção por <i>Legionella</i>. A doença dos Legionários: patologia e apresentação radiológica	p. 39
1.7.3 A incidência da PAC por <i>Legionella</i>	p. 44
1.7.4 O diagnóstico laboratorial da pneumonia por <i>Legionella</i>	p. 49
1.7.4.1 O diagnóstico microbiológico	p. 49
1.7.4.2 A técnica da imunofluorescência direta	p. 50
1.7.4.3 O diagnóstico sorológico: histórico e estado atual do tema	p. 51
1.7.4.4 A detecção do antígeno urinário: histórico e estado atual do tema	p. 58
1.7.4.5 O diagnóstico pelas provas moleculares	p. 72
1.7.5 O tratamento da pneumonia por <i>Legionella</i>	p. 74
2 OBJETIVOS	p. 79

3 MATERIAL E MÉTODOS.....	p. 80
3.1 Delineamento do Projeto.....	p. 80
3.2 Definições e Critérios Diagnósticos Utilizados.....	p. 80
3.3 Etapas da Realização do Trabalho	p. 84
3.3.1 Primeira etapa: plano piloto.....	p. 84
3.3.2 Segunda etapa: estudo definitivo	p. 85
3.3.2.1 Estimativa da amostra	p. 86
3.3.2.2 Seleção dos pacientes.....	p. 87
3.3.2.3 Testes diagnósticos laboratoriais	p. 90
3.4 Instrumentos de Trabalho e Procedimentos Clínico-Assistenciais.....	p. 93
3.5 Ética	p. 93
3.6 Análise Estatística.....	p. 93
4 RESULTADOS	p. 95
4.1 Resultados do Plano Piloto	p. 95
4.2 Resultados do Estudo Definitivo	p. 101
4.2.1 Descrição dos casos clínicos de PAC causada por <i>L pneumophila</i> sorogrupo 1	p. 113
4.2.1.1 Caso clínico n° 1	p. 113
4.2.1.2 Caso clínico n° 2	p. 118
4.2.1.3 Caso clínico n° 3	p. 122
5 DISCUSSÃO	p. 125
5.1 Do Plano Piloto	p. 125
5.1.1 A metodologia de pesquisa e a escolha do delineamento do trabalho.....	p. 125
5.1.2 Resultados do plano piloto.....	p. 126
5.1.2.1 Características da população estudada.....	p. 126
5.1.2.2 Os resultados da sorologia e do antígeno urinário	p. 130
5.2 Do Estudo Definitivo	p. 131
5.2.1 Seleção e características da população estudada.....	p. 131
5.2.2 A detecção dos pacientes com PAC por <i>Legionella pneumophila</i> sorogrupos 1 a 6 p.	140
5.2.2.1 Interpretação dos resultados da sorologia	p. 140
5.2.2.2 Interpretação dos resultados do teste de antígenúria.....	p. 144
5.2.2.3 Características das pneumonias por <i>L pneumophila</i> sorogrupo 1 de nossa série ...	p. 146

6 CONCLUSÕES.....	p. 151
7 COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS.....	p. 152
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	p. 154
9 APÊNDICES.....	p. 173

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Morbidade hospitalar no Brasil – Jan 99 a Dez 99	p. 3
Tabela 2 - Grupo I: Pacientes ambulatoriais sem doença cardiopulmonar ou fatores especiais	p. 25
Tabela 3 - Fatores especiais que aumentam o risco de infecção por patógenos específicos	p. 26
Tabela 4 - Grupo II - Pacientes ambulatoriais com doença cardiopulmonar e/ou fatores especiais	p. 26
Tabela 5 - Grupo III - Pacientes hospitalizados não em UTI	p. 27
Tabela 6 - Grupo IV - Pacientes hospitalizados em UTI	p. 28
Tabela 7 - Avaliação final dos 75 pacientes selecionados no plano piloto	p. 95
Tabela 8 - Motivos de exclusão em 17 pacientes do plano piloto	p. 95
Tabela 9 - Pacientes internados na Santa Casa e HCPA com pneumonia de julho de 99 a julho de 2000 (plano piloto)	p. 96
Tabela 10 - Características e evolução de 58 pacientes internados por pneumonia, entre julho de 1999 e julho de 2000	p. 98
Tabela 11 - Comparação dos resultados do teste de imunofluorescência para <i>Legionella pneumophila</i> sorogrupos 1- 6 realizados no laboratório do Serviço de Patologia Clínica do HCPA (1ª coluna) e no laboratório de doenças infecciosas da Universidade de Kentucky, EUA (2ª coluna)	p. 99
Tabela 12 - Causas de exclusão em 563 pacientes com CID de pneumonia ou insuficiência respiratória à admissão	p. 102
Tabela 13 - Causas de exclusão em 23 pacientes inicialmente com diagnóstico de pneumonia, pela avaliação clínico-radiológica evolutiva	p. 103
Tabela 14 - Relação final dos pacientes com PAC que internaram no HCPA incluídos para estudo entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho 2001	p. 104
Tabela 15 - Co-morbidades em 59 pacientes com PAC que internaram no HCPA para tratamento	p. 107
Tabela 16 - Apresentação radiológica em 59 pacientes com PAC	p. 108
Tabela 17 - Antibióticos usados para o tratamento de 59 pacientes com PAC	p. 109
Tabela 18 - Antibióticos administrados para pacientes com PAC e sua relação com a mortalidade	p. 110
Tabela 19 - Pacientes com PAC que apresentaram soropositividade a <i>Legionella pneumophila</i> sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência indireta, realizada no laboratório de Doenças Infecciosas da Universidade de Kentucky	p. 111

Tabela 20 - Resultados positivos do teste de antígeno urinário para <i>Legionella pneumophila</i> sorogrupo 1 em 3 pacientes de uma série de 59 pacientes com PAC	p. 112
Tabela 21 - Exames laboratoriais do paciente ACB na 1ª semana de tratamento	p. 114
Tabela 22 - Provas de função hepática do paciente ACB e sua evolução até a alta hospitalar	p. 114
Tabela 23 - Imunossupressão e mortalidade em estudos de PAC de 1989-2001	p. 138
Tabela 24 - Doenças crônicas de pacientes com PAC em estudos de 1989-2001	p. 139
Tabela 25 - Pacientes excluídos do plano piloto por não apresentarem consolidação ao RX de tórax ou por apresentarem etiologia definida por outro agente infeccioso	p. 178
Tabela 26 - Co-morbidades em 58 pacientes com pneumonia que internaram no HCPA e na Santa Casa para tratamento (pacientes do plano piloto)	p. 179
Tabela 27 - Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	p. 180
Tabela 28 - Antibióticos utilizados em 59 pacientes com PAC e sua evolução	p. 188
Tabela 29 - Sorologia para <i>Legionella pneumophila</i> sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência indireta, realizada no laboratório de Doenças Infecciosas da Universidade de Kentucky, em 59 pacientes com PAC internados no HCPA entre 07/2000 e 07/2001	p. 190
Tabela 30 - Número de dias após a internação em que foi realizada a coleta de urina, em 59 pacientes internados por PAC	p. 192
Tabela 31 - Sobrevida de 59 pacientes com PAC	p. 194
Tabela 32 - Sobrevida de 48 pacientes com PAC após a alta hospitalar	p. 196
Tabela 30 - Número de dias após a internação em que foi realizada a coleta de urina, em 59 pacientes internados por PAC	p. 192
Tabela 31 - Sobrevida de 59 pacientes com PAC	p. 194
Tabela 32 - Sobrevida de 48 pacientes com PAC após a alta hospitalar	p. 196

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Sobrevida de 48 pacientes c/PAC pós-alta hospitalar p. 112
- Figuras 2 a 13 - exames radiológicos do caso clínico nº 1**
- Figuras 2 e 3 - RX de tórax de 19/7/00 mostrava inúmeras lesões ácino-nodulares confluentes, de pequenas proporções, provavelmente consolidações acinares e centro lobulares, no LID, em seus segmentos basais e parte do segmento superior, e também no segmento lateral do LM p. 115
- Figuras 4 e 5 – Abaixo, RX de tórax de 16/8/00, quase um mês depois, mostra regressão das lesões radiológicas em LID e LM. Porém, há extensão mais acentuada das lesões de consolidação para o segmento superior no LID, e nova consolidação no LSD, que não havia nos RX de tórax anteriores p. 115
- Figuras 6 e 7 – CT helicoidal de corte espesso de 21/9/00 confirma a existência da nova consolidação em segmento posterior do LSD, que surgira em RX de tórax de 16/8/00 p. 116
- Figuras 8 e 9 - Tomografia computadorizada helicoidal com corte espesso, realizada em 21/9/00 mostra ainda consolidação de baixa densidade em segmento superior e segmentos basais do LID. Essa CT mostra também enfisema centro lobular generalizado e opacidades lineares subpleurais, ao longo da face póstero-lateral do segmento basal posterior do LID. p. 116
- Figuras 10 e 11 - CT helicoidal de tórax com corte espesso de controle de 22/10/00 mostra regressão completa das consolidações no LSD p. 117
- Figuras 12 e 13 - CT helicoidal de tórax com corte espesso de controle de 22/10/00 mostra regressão completa das consolidações no LID p. 117
- Figuras 14 a 20: exames radiológicos do caso clínico nº 2**
- Figuras 14 e 15 - RX de Tórax de 3/2/01 mostra hemicúpulas diafragmáticas elevadas, focos de consolidação broncopneumônica nos segmentos basais, bilateralmente, e pequeno foco de consolidação broncopneumônica no segmento apical do LSD p. 119
- Figuras 16 e 17 - RX de tórax de 8/2/01, comparativamente ao anterior, mostrava uma progressão das consolidações nos lobos inferiores e principalmente no LSD, no qual se constituía em um bloco de consolidação alveolar segmentar p. 119
- Figuras 18 e 19 - RX de tórax realizado em 4/4/01 mostrava importante regressão das consolidações dos lobos inferiores e do LSD p. 120
- Figuras 20 e 21 - RX de tórax realizado em 27/8/01, comparativamente aos anteriores já descritos, mostra regressão das consolidações inflamatório-infecciosas no LSD e LsIs (segmentos basais), persistindo as manifestações de pneumonia intersticial crônica decorrentes do LES e CREST p. 120

Figuras 22 a 25: CT de tórax de alta resolução de 4/4/2001 mostra difusamente, em ambos pulmões, com predomínio nas metades inferiores e dorsais, em situação predominantemente subpleural, opacidades em vidro despolido; espessamento dos septos interlobulares e intralobulares; restritas áreas de consolidação no LSD e nos lobos inferiores e raras bronquiectasias de tração. p. 121

Figuras 26 a 30: exames radiológicos do caso clínico nº 3

Figuras 26 e 27 - RX de tórax de 1º/3/01 mostra foco de consolidação pneumônica em LID e pequeno foco de consolidação broncopneumônica em segmento posterior do LSD. p. 123

Figuras 28 e 29- RX de tórax de 16/4/01 mostra regressão parcial dos focos de consolidação do LID. p. 123

Figura 30 – RX de tórax de 12/7/01 mostra resolução completa dos focos de consolidação em LSD e LID p. 124

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP - American College of Chest Physicians
APACHE-*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*
ATS - American Thoracic Society
CDC - Centers for Disease Control and Prevention
CREST - síndrome variante da Esclerose Sistêmica Progressiva
CT – *Computed tomography*
DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica
FIO2 - Fração inspirada de oxigênio
HIV - vírus da imunodeficiência adquirida
HRCT - *High resolution computed tomography*
IgA - Imunoglobulinas da classe A
IgG - Imunoglobulinas da classe G
IgM - Imunoglobulinas da classe M
IPPB - ventilação de pressão positiva intermitente
LES - Lupus eritematoso sistêmico
LID - Lobo inferior direito
LIE - Lobo inferior esquerdo
LLAP – *Legionella-like amoebal pathogens*
LM - Lobo médio
LSD - Lobo superior direito
LSE - Lobo superior esquerdo
MRSP – *Multi resistant Streptococcus pneumoniae*
PA - Pressão arterial
PAC - Pneumonia adquirida na comunidade
PaO2 - Pressão arterial do oxigênio no sangue
PAP - Pneumonia atípica primária
PCR - *Polimerase-Chain-Reaction*
PPLO - *Pleuropneumonia-like organism*
TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP-Transaminase glutâmico-pirúvica
UTI - Unidade de tratamento intensivo

1 INTRODUÇÃO: AS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

1.1 Conceito e Epidemiologia

Pneumonia é a inflamação e consolidação do pulmão devido a um agente infeccioso. Pneumonia adquirida na comunidade é aquela que acomete o paciente fora do ambiente hospitalar, ou que surge nas primeiras 48 horas da admissão (SBPT, 2001). Há controvérsias sobre os pacientes residentes em instituições ou em casas para o cuidado de idosos, e devido a isso, foi proposto que se classificasse as pneumonias em PAC e pneumonias adquiridas em instituições, essas últimas compreendendo não só os hospitais, como casas de cuidados para idosos e estabelecimentos para reabilitação de saúde (Marrie, 1998). Porém, o último consenso da American Thoracic Society (ATS) para o tratamento das PAC, considera as pneumonias adquiridas em casas para idosos, como pneumonias adquiridas na comunidade (ATS, 2001).

Pneumonia nosocomial é a infecção do parênquima pulmonar que não estava presente, nem incubando, no momento da admissão hospitalar (Weber *et al.*, 1998). O período de incubação, após exposição a *Legionella*, até o início dos sintomas clínicos, é de 2 a 10 dias. Portanto, depois de 2 dias de internação, se aparecer infiltrado pulmonar novo associado a sintomas de pneumonia, e for confirmada sua etiologia por *Legionella*, a pneumonia é considerada nosocomial. Se o infiltrado pulmonar surgir nas primeiras 48 horas da internação, essa pneumonia é considerada adquirida na comunidade (Fiore & Butler, 1998).

Para estudos epidemiológicos, pessoas com pneumonia por *Legionella*, cujos sintomas ocorreram após terem sido hospitalizadas por 10 dias ou mais, são consideradas como tendo critério definitivo de pneumonia nosocomial por *Legionella*. Pacientes que tiveram o início dos sintomas, e um diagnóstico de pneumonia por *Legionella* depois de terem sido hospitalizadas por 2 a 9 dias, são consideradas como tendo possível pneumonia nosocomial por *Legionella* (Fiore & Butler, 1998). Outros autores definem que há pneumonia nosocomial por *Legionella* com critério definitivo se o paciente esteve hospitalizado continuamente nos 14 dias precedentes à confirmação radiológica; e possível se estiver hospitalizado por menos de 14 dias antes do RX de tórax positivo (Lepine *et al.*, 1998). Por isso, alguns autores já recomendavam que pacientes que tiveram alta hospitalar nas 2 semanas anteriores ao diagnóstico atual de pneumonia, não deveriam ser incluídos nos estudos de pneumonia

adquirida na comunidade (Marrie, 1993b).

As estimativas atuais nos EUA são de que ocorrem cerca de 5,6 milhões de casos pneumonias adquiridas na comunidade anualmente, constituindo a sexta causa de morte, e a 1ª causa de morte por doenças infecciosas, das quais 1,1 milhão requerem hospitalização (ATS, 2001). Nos casos tratados ambulatorialmente, a taxa de mortalidade é baixa (de <1-5%), mas nos casos hospitalizados a mortalidade média fica em 12%, sendo maior em pacientes com bacteremia, nos pacientes residentes em casas para idosos, podendo chegar a 40% naqueles que requerem admissão em UTI (ATS, 2001).

Em um estudo populacional prospectivo de PAC, realizado em dois condados de Ohio (EUA) em 1991, com uma população de 1 086 000 habitantes não institucionalizados, maiores de 18 anos, foram identificados 2776 pacientes em 15 hospitais, que necessitaram internar por PAC. Constatou-se que a incidência de PAC requerendo hospitalização nesses dois condados em 1991 foi de 266 casos por 100 000 habitantes, com uma incidência maior na raça negra e no sexo masculino; no grupo com idade menor de 45 anos, o risco de pneumonia foi duas vezes maior para a raça negra; foi 10 vezes maior na faixa etária acima de 65 anos comparativamente aos menores de 45 anos; e 3 vezes maior quando comparado à faixa etária de 45 a 65 anos. A mortalidade geral foi de 8,8% (sendo 10,9% no sexo masculino e 6,6% no feminino); alcançou 12,5% nos maiores de 65 anos, enquanto nos demais ficou em 4,6% (Marston *et al.*, 1997).

Em uma metanálise de estudos de PAC em pacientes hospitalizados, a mortalidade média foi 13,6%, enquanto que subiu para 17,6% nos pacientes maiores de 65 anos; para 30,8% nos pacientes residentes em instituições; e para 36,5% nos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo. Foram identificados fatores de risco para morrer por PAC, e a partir desse estudo foram desenvolvidos esquemas para identificar fatores preditivos de maior mortalidade para pacientes com CAP, que pudessem servir como indicadores de hospitalização (Fine *et al.*, 1997).

Assim, vários critérios clínicos preditivos de má evolução para PAC são atualmente identificados: idade > 65 anos, doença clínica prévia, incluindo esplenectomia; alcoolismo, sinais físicos como alteração aguda do estado mental, frequência respiratória > 30 por minuto, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica \leq 60 mmHg, ausência de febre ou hipotermia (< 35,5°C), sinais de infecção extrapulmonar, bacteremia ou sepsis; taxa de nitrogênio ureico > 20 mg/dl, leucograma com mais de 30 000 leucócitos ou menos de 4 000; PAO₂ \leq 60 mmHg ou PACO₂ \geq 50 mm Hg em ar ambiente; padrão radiológico de pneumonia multilobar, derrame pleural, cavitação, ou infiltrados rapidamente progressivos

(mais de 50 % de aumento em 48 horas) e necessidade de ventilação mecânica (Niederman, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde notificou que a pneumonia constituiu, em 1998, a 4ª causa de morte, excetuando-se as mortes determinadas por causas externas, com cerca de 33 mil óbitos/ano (Brasil, 2002). Também é a enfermidade responsável por maior número de internações anuais (Tabela 1).

Tabela 1 - Morbidade Hospitalar no Brasil - Jan 99 a Dez 99

Enfermidade	Número de casos	
Pneumonia	969 752	Fonte: Brasil (2002)
Asma	391 721	
DPOC	275 972	
Câncer	355 617	No Rio Grande
Diabete	116 288	do Sul, no período
AVC	88 732	1980-98, o coeficiente
IAM	37 651	de mortalidade por

pneumonia apresentou uma tendência de crescimento de 0,5%. No ano de 1995, esse coeficiente atingiu a taxa de 25,9 mortes por 100 000 habitantes, e a pneumonia ficou em 6º lugar entre as causas de morte mais frequentes. Na faixa etária acima de 65 anos a situação é mais grave, pois o coeficiente de mortalidade sobe para 337/100 000 habitantes; entre 1980-95, o coeficiente de mortalidade nessa faixa etária apresentou uma taxa de crescimento de 3,2% ao ano (Rio Grande do Sul, 1997).

1.2 Etiologia das PAC

Apesar do progresso ocorrido nas técnicas de diagnóstico e na produção de novos antibióticos, o tratamento das pneumonias continua sendo um desafio para a Medicina, devido ao fato de que os agentes causais das pneumonias continuam não sendo identificados em cerca de 50% dos casos, mesmo nos EUA, usando-se as técnicas diagnósticas mais sensíveis e específicas disponíveis (Fang *et al.*, 1990; Bates *et al.*, 1992; ATS, 1993 e 2001; Bartlett *et al.*, 1998; Niederman, 2001). O agente microbiano é geralmente desconhecido quando é iniciada a antibioticoterapia, e os resultados dos exames de escarro e sangue não são disponíveis nos primeiros dias; as dosagens sorológicas diagnósticas demoram semanas até que possam ser interpretadas. Por isso, o tratamento inicial deve ser empírico, baseado no quadro clínico, e nos

levantamentos já existentes, sobre a prevalência dos agentes infecciosos causadores das pneumonias.

Em estudos realizados a partir dos anos 60, o pneumococo aparece, isoladamente, como o agente mais prevalente das pneumonias adquiridas na comunidade que necessitaram hospitalização. Esses dados foram coletados de várias publicações, nas quais a população estudada foi superior a 100 casos, em diferentes países – embora tenha crescido a importância de outros agentes etiológicos, que não eram diagnosticados apropriadamente na década de 80 (ATS, 2001).

Vários estudos, publicados desde 1990, relatando a etiologia da pneumonia adquirida na comunidade, em pacientes que necessitaram admissão hospitalar, mostraram consideráveis diferenças na frequência dos agentes causadores, com diferenças sazonais, epidemiológicas e fatores geográficos, assim como diferenças nos métodos diagnósticos utilizados. Dentre esses levantamentos publicados, há alguns que chamam nossa atenção, por demonstrarem claramente a mudança dos agentes infecciosos causadores de pneumonia e a mudança das populações expostas a esses agentes.

Fang *et al.* (1990) realizaram um estudo prospectivo multicêntrico, de 1 ano de duração, com o objetivo de identificar os microorganismos causadores de pneumonia adquirida na comunidade. Obtiveram a identificação do agente causal em 58,5% dos 359 casos (210 pacientes), sendo o agente mais comum o pneumococo (15,3%) seguido por *H. influenzae* (10,9%), *Legionella spp* (6,7%), *Chlamydia pneumoniae* (6,1%) e Gram-negativos aeróbicos (5,9%). Por último aparecem *Staphylococcus aureus* (3,3%), *streptococcus species* (2,8%), *Pneumocystis carinii* (2,5%), e *Mycoplasma pneumoniae* (2,0%). Pneumonia pós-obstrutiva ocorreu em 5,3%, pneumonia de aspiração em (3,3%); a etiologia permaneceu desconhecida em 118 pacientes (32,9%).

Esse estudo levou a observações importantes: 1º) de que houvera uma mudança no perfil da etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade, nos pacientes hospitalizados, devido ao aparecimento de novos agentes microbianos. Esses puderam ser detectados devido à utilização de novos métodos diagnósticos laboratoriais, mais sensíveis e específicos para os agentes "atípicos"; 2º) Constatou-se um aumento da população com defesa imunológica diminuída, configurando uma população de imunossuprimidos, que atingiu 36,3% dos casos de pacientes com pneumonia, suscetíveis à ação de agentes oportunistas. Os autores sugeriram que deveria ser reavaliado o uso dos agentes beta-lactâmicos, largamente empregados para o tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade, por não serem ativos contra outras bactérias - pois *Legionella spp*, *Chlamydia pneumoniae*, e

Mycoplasma pneumoniae somaram 14,8% dos agentes etiológicos em seu estudo. Recomendaram macrolídeo para o tratamento empírico das PAC, exceto em pacientes imunossuprimidos ou provenientes de instituições; e ainda, que os pacientes HIV-positivos fossem excluídos das normas para o tratamento empírico das pneumonias.

Bates *et al.* (1992), em um estudo de 198 pacientes admitidos no hospital por pneumonia, obtiveram como causadores de pneumonia em 69 pacientes, em 1º lugar *Legionella species*, que foi identificada em 13 casos. Juntos, *Legionella*, *M pneumoniae* e *C pneumoniae* representaram 34,7% do total das pneumonias, não sensíveis ao tratamento com penicilina. Para Antella *et al.* (1993), em 101 adultos imunocompetentes com diagnóstico de PAC que procuraram um serviço de emergência pelo período de 1 ano, a etiologia microbiana mostrou pneumococo em primeiro lugar (19 casos); em 40% dos casos, um agente atípico foi o responsável.

A constatação de que as bactérias atípicas, não suscetíveis às penicilinas e cefalosporinas, eram agentes prevalentes de pneumonia adquirida na comunidade, levou ao aparecimento de grupos de estudo das PAC. Foram editados os consensos canadense e americano (ATS, 1993; Mandell & Niederman, 1993) propondo o uso dos macrolídeos para o tratamento empírico das PAC, tanto para o grupo de pacientes que são tratados ambulatorialmente, como para os hospitalizados. O consenso britânico propôs o uso de penicilina, e se fosse suspeitado *M pneumoniae*, a adição de macrolídeo (British Thoracic Society, 1993).

Por considerar que 50 a 80% das PAC são tratadas ambulatorialmente, e que a maioria das informações da literatura se baseiam em dados de PAC internadas, Marrie *et al.* (1996) realizaram um estudo prospectivo de 149 pacientes adultos, HIV negativos, para determinar a etiologia da PAC em pacientes tratados ambulatorialmente. Comparou quadro clínico, radiológico e evolução dos pacientes com pneumonia atípica com aqueles de etiologia indeterminada (ou “típica”), com o objetivo de comprovar ou não a impressão da maioria dos clínicos de que as pneumonias atípicas têm apresentação clínica e evolução diferentes das pneumonias “típicas”.

A etiologia da pneumonia foi determinada por testes sorológicos. Foi feita dosagem de anticorpos na fase aguda e convalescente a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, adotando como critério diagnóstico positivo a soroconversão a partir da diluição de 1:64. Para as outras bactérias atípicas também foram realizados testes sorológicos. Os autores concluíram que:

1. Pacientes com PAC tratados ambulatorialmente tendem a ser jovens, com pouca comorbidade, e baixo risco de morrer da PAC.

2. 50% das PAC tratadas ambulatorialmente são devidas a um "agente atípico", que só podem ser identificados por técnicas sorológicas específicas.
3. Não há características clínicas ou radiológicas confiáveis que possam fazer a distinção entre pneumonia "típica" ou atípica. A evolução medida pela resolução dos sintomas, tempo de afastamento do trabalho e retorno às atividades usuais é similar para os dois grupos.
4. Os macrolídeos ou as tetraciclinas, como recomendado pela ATS, são adequados para o tratamento empírico das PAC em pacientes sem co-morbidade < de 60 anos, que não necessitam internar.

Esse estudo se compara com o de Berntsson *et al.* (1986), que, apesar de não ter realizado sorologia para *C. pneumoniae*, conseguiu identificação sorológica em 59% de 54 pacientes ambulatoriais com pneumonia, sendo mais comum também um agente atípico: *M. pneumoniae*, que foi identificado em 37% dos casos; pneumococo(9%) e *H. influenzae*(12% dos casos).

A pesquisa de Erard *et al.* (1991), em 161 pacientes, usando métodos sorológicos e culturas de sangue e escarro, identificou causa em 53% dos casos, novamente preponderando um agente atípico, pois *M. pneumoniae* ocorreu em 28 casos (17%).

Dentre todas as pesquisas realizadas desde a década de 90, aquela que mais claramente documentou a importância das bactérias atípicas como causadoras de PAC, foi a de Liebermann *et al.* (1996), que consistiu num estudo prospectivo em 346 pacientes adultos com PAC, hospitalizados em Israel, o qual utilizou testes sorológicos nos pacientes cultura-negativos, para a detecção de anticorpos à pneumolisina do pneumococo e à mistura de 23 polissacarídeos capsulares presentes na vacina, a partir de imunocomplexos precipitados e dissolvidos; também usou testes sorológicos para a detecção de anticorpos a *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, e *Chlamydia pneumoniae*. Bactérias formalinizadas do gênero *Legionella* foram utilizadas como antígenos; e anticorpos para 21 diferentes sorogrupos de *Legionella* foram detectados através do teste de imunofluorescência indireta no soro.

Lieberman *et al.* (1996) obtiveram a identificação do agente causal em 279 de 346 pacientes com PAC que internaram em Israel, numa porcentagem de 80,6%. As infecções mistas ocorreram em 133 dos 279 pacientes em que foi identificada a etiologia (47,7%). O agente causal mais freqüente entre os 279 casos foi o pneumococo, que foi identificado em 148 pacientes (53%); *M.pneumoniae* em 101 pacientes (36%); *C. pneumoniae* em 62

pacientes (22%); *Legionella* em 56 pacientes (20%); vírus em 35 (12,5%); *C. burnetti* em 19 (6,8%).

Nesse estudo, as bactérias *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Coxiella burnetti* juntas foram identificadas em 85,3% dos 279 casos. Nos 146 casos em que foi identificado somente um agente etiológico, as três primeiras foram responsáveis por 52,0% dos casos. Constatou-se que a prevalência dessas bactérias atípicas, somadas foi superior à prevalência do pneumococo individualmente; e superior também à soma do pneumococo e *H influenzae* – apesar de terem utilizado, além dos exames bacteriológicos, testes sorológicos para a detecção dessas bactérias. Devido à alta prevalência de *M. pneumoniae*, *Legionella sp* e *Chlamydia pneumoniae* (essa última tanto em pacientes idosos quanto em jovens), foi proposto que em sua região os pacientes hospitalizados recebessem eritromicina, ou os novos macrolídeos azitromicina, claritromicina, ou roxitromicina, ao invés de penicilina ou cefalosporinas.

Em 1997, Marston *et al.* publicaram um estudo sobre 2776 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, internados em dois condados do estado de Ohio (EUA) em 1991. Constataram que a incidência dessa entidade nosológica foi de 266 casos por 100 000 habitantes, com uma taxa de mortalidade de 8,8%.

Testes sorológicos foram realizados em 1923 pacientes (69,3%), dos quais 1215 de fase aguda e convalescente; em outros 708 (36,8%), somente uma amostra de soro foi obtida. Foram realizadas culturas do sangue em 2102 pacientes (75,7%). Para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 foram testados, por sorologia, 1963 pacientes (70,7%). Foi realizado teste do antígeno urinário para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em 1752 pacientes (63,1%); cultura do escarro foi realizada em 685 pacientes.

Foram diagnosticados 47 casos (2,4%) definitivos de pneumonia por *Legionella*; outros 16 pacientes foram classificados como possível pneumonia por *Legionella*, por título único de anticorpos de fase convalescente ou aguda $\geq 1:1024$. No total, somam 63 casos, representando 3% dos 2060 casos testados para *Legionella*.

O diagnóstico de certeza de pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* foi feito em 67 pacientes, e considerado como "possível" em outras 337 pessoas. Ao todo, somam 404 pacientes, representando 20,8% de 1938 casos que foram testados para essa bactéria.

Foi feito o diagnóstico de certeza de pneumonia por *Chlamydia pneumoniae* em 29 casos (2,4%); em outros 143, foi classificado como "possível", somando um total de 172 casos em 1923 pacientes que foram testados para essa bactéria (8,9%).

Essas estimativas, no entanto, subestimaram o número real de casos dessas etiologias, pois os testes sorológicos foram realizados em somente 69,3% dos pacientes; e o teste do antígeno urinário foi aplicado em somente 63,1%.

Quando os dados obtidos foram ajustados para idade, raça, sexo, e mortalidade das pessoas testadas para *Legionella*; e, em seguida, ajustados para os 813 pacientes não testados, a estimativa do número total de casos com diagnóstico de certeza na população aumentou para 73, resultando numa estimativa anual da incidência de pneumonia por *Legionella* requerendo hospitalização nesses 2 condados de 7.0 casos por 100 000 habitantes. Incluindo-se os diagnósticos de possível legionelose, essa estimativa passou para 7.9 casos por 100 00 habitantes (95%; CI 5,9 - 9,9). Ao se projetar essa incidência de casos para a população de pessoas (não institucionalizadas) dos Estados Unidos que são hospitalizadas por pneumonia anualmente (485 000), estimou-se que ocorram 8 000 - 18 000 casos anuais de pneumonias causadas por *Legionella* em pacientes hospitalizados (Marston *et al.*, 1997).

Fazendo os mesmos ajustes para as pneumonias causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, obteve-se uma incidência de 18 700 a 108 000/ano; e por *Chlamydia pneumoniae*, de 5 870 a 49 700 casos/ano.

Dos 2776 pacientes que foram testados por Gram, culturas do escarro e do sangue, pneumococo foi identificado em 351 pacientes (incluindo os critérios definitivo, provável e possível), o que representou 12,6 % dos casos - incidência também subestimada, devido a vários fatores, como a baixa sensibilidade do Gram e da cultura de escarro, especialmente quando esses exames são feitos na rotina. No entanto, a importância das infecções por *M pneumoniae*, *C pneumoniae* e *Legionella* ficou clara nesse estudo: após ajustar para subtestagem, as pneumonias causadas por essas três bactérias contribuíram para 10% (usando somente o critério de diagnóstico definitivo) a 32,7% (incluindo o critério de possível), de todas as causas de PAC. Mesmo que não seja possível comparar sua incidência com a incidência de PAC por pneumococo, pelos motivos explicitados, essa pesquisa confirma os relatos da literatura sobre a importância das pneumonias causadas por bactérias atípicas, com a vantagem de se tratar de um estudo populacional.

À medida que outros estudos são publicados, em várias regiões geográficas, torna-se evidente que 50% ou mais dos casos de PAC são causados pelos agentes atípicos *L pneumophilla*, *M pneumoniae* e *C pneumoniae* isoladamente ou em infecções de etiologia mista, podendo chegar até 50% tanto entre pacientes ambulatoriais, como em pacientes hospitalizados por PAC.

Um grande número de estudos, na última década, constataram que a PAC pode ser causada por mais de um agente etiológico. A porcentagem de infecções mistas em cada série varia com a metodologia diagnóstica utilizada; fica maior, quanto mais completa a série de testes laboratoriais utilizados. Por exemplo, quando se utiliza testes imunológicos para a detecção do pneumococo, de *H influenzae* e de *M catarrhalis*, além dos convencionais, a porcentagem de pneumonias causadas por mais de uma bactéria, ou por bactéria combinada a vírus, aumenta. Estudos recentes de PAC documentaram que mais de 50% dos casos podem ser devidos a 1 ou mais patógenos atípicos (Steinhoff *et al.*, 1996; Ruiz-Gonzalez *et al.*, 1999)

Em 3 grandes pesquisas publicadas, pneumonia de etiologia mista foi identificada em cerca de 33% (Neill *et al.*, 1996), 37% (Nordic, 1997) e 48% (Lieberman *et al.*, 1996). Dentre essas infecções mistas, a combinação que mais chama atenção, por ser mais prevalente, é a combinação de dois agentes etiológicos em que um deles é uma bactéria atípica: *M pneumoniae* em 33% (Mundy *et al.*, 1995), 43% (Nordic, 1997) e 64% (Lieberman *et al.*, 1996); *C pneumoniae* em 48% (Kaupinnen *et al.*, 1995), 52% (Nordic, 1997), 69% (Lieberman *et al.*, 1996) e 71% (Mundy, *et al.*, 1995); *Legionella spp* em 54% (Mundy *et al.*, 1995) e 63% (Lieberman *et al.*, 1996)

1.3 Apresentação Clínica e Radiológica das PAC. PAC Grave

Os pacientes com PAC geralmente apresentam sintomas respiratórios como tosse, expectoração purulenta ou hemática, dispnéia, dor pleurítica; e outros sintomas sistêmicos como febre, mal estar, prostração, mialgias, cefaléia, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia. A tosse é o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes, sendo mais comum nos idosos e naqueles que têm co-morbidades. Febre pode estar ausente em 20% dos casos (Marrie, 1998), especialmente nos idosos. Esse grupo de pacientes frequentemente se apresenta sem sintomas respiratórios, sendo comum um quadro de confusão ou desorientação, ou insuficiência de um ou mais órgãos, por descompensação de doença pré-existente. Esse quadro é atribuído à diminuição da resposta imune, o que indica pior prognóstico (Starczewski *et al.*, 1988). Alguns autores, estudando 1812 pacientes, observaram que os idosos têm uma tendência de maior tempo de duração dos sintomas (Metlay *et al.*, 1997).

A existência de nova opacidade ao RX de tórax, compatível com pneumonia, é exigência para o diagnóstico; o paciente, porém, pode não apresentá-la inicialmente. Quando há forte suspeita clínica, deve-se repetir o exame após 24 ou 48 horas. Estudo realizado em 47 pacientes com suspeita de PAC, por RX de tórax e HRCT (*High Resolution Computed*

Tomography), realizados simultaneamente, identificou 28 pacientes com pneumonia, incluindo 8 pacientes em que o RX de tórax inicial era negativo; além disso, a HRCT demonstrou infiltrados bilaterais em 16 pacientes, enquanto o RX de tórax havia documentado somente em 6 pacientes (Syrjala *et al.*, 1998).

A razão pela qual o RX de tórax inicial possa ser negativo não é clara. Uma possível explicação é de que pacientes com febre e desidratação poderiam ter um RX de tórax negativo inicialmente (Niederman, 2001). Apesar disso, a CT de tórax não é ainda o exame radiológico de rotina para o diagnóstico de pneumonia.

Em pacientes com infiltrado pulmonar compatível com pneumonia, porém, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com várias outras doenças. As opacidades vistas no RX de tórax podem ser devidas a infecção, infarto, hemorragia, líquido de edema, malignidade, ou inflamação causada por uma variedade de processos (vasculites, reação a drogas). Inicialmente é necessário uma anamnese e exame físico completos, com exclusão de doenças que possam mimetizar pneumonia – e que o quadro clínico e laboratorial seja compatível com infecção. Para uma melhor avaliação radiológica, especialmente em estudos epidemiológicos, é aconselhável uma avaliação radiológica evolutiva, pela comparação dos exames radiológicos prévios sempre que disponíveis, com os documentos radiológicos atuais e pós-tratamento. Algumas vezes, em pacientes com suspeita de outras patologias concomitantes, como neoplasia pulmonar, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca, ou doença pulmonar intersticial fibrosante, há necessidade de se solicitar outros exames radiológicos. Cintilografias pulmonares, tomografias de tórax de alta resolução, e outros, são utilizados para realizar o diagnóstico diferencial e confirmar o diagnóstico de pneumonia.

Outro problema quanto ao diagnóstico radiológico de pneumonia, consiste na variabilidade da avaliação dos achados radiológicos entre os diagnosticistas: quando dois ou mais radiologistas interpretam, independentemente, os achados ao RX de tórax, geralmente há discordância no diagnóstico. Em um estudo do RX de tórax inicial em 282 pacientes com PAC, houve concordância de dois radiologistas em 79% dos casos quanto à existência de anormalidades no exame; enquanto em 6% dos casos ambos concordaram que não havia anormalidade ao exame radiológico. Em 15% dos casos, portanto, não houve concordância entre os diagnósticos. Quando o RX mostrava anormalidade, concordaram que era unilobar em 41% dos casos, e multilobar em somente 34%, discordando em 25% dos casos. Quanto ao padrão radiológico das pneumonias, os radiologistas concordaram que era alveolar em 96% dos casos; porém, não houve nenhuma concordância quanto ao diagnóstico de pneumonia intersticial; houve discordância quanto ao achado de broncograma aéreo, havendo

concordância em sua existência em 8% dos casos, e à sua ausência em 53% dos casos (Albaum *et al.*, 1996).

Apesar de ser possível, na maioria dos casos, a identificação dos padrões radiológicos em pneumonia alveolar (ou lobar), broncopneumonia ou pneumonia intersticial, a superimposição das imagens ao exame radiológico simples do tórax causa dificuldades ao diagnosticista. Além disso, há fatores do hospedeiro que podem modificar a aparência radiológica das infecções pulmonares, tais como idade, doença pulmonar prévia e estado imunológico. A pneumonia pneumocócica em parênquima pulmonar enfisematoso, poderá não mostrar um padrão radiológico de opacidade homogênea, devido aos numerosos espaços enfisematosos, adquirindo o pulmão um aspecto de consolidação incompleta, formada por pequenas opacidades subsegmentares. Há observações de que o paciente com agranulocitose não desenvolve uma consolidação homogênea; o paciente imunodeprimido tem risco de pneumonia rapidamente evolutiva (Fraser *et al.*, 1999).

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução permite melhor correlação entre os achados radiológicos e patológicos, e, conseqüentemente, melhor identificação do padrão radiológico. Alguns autores demonstraram, em 28 casos de PAC, que broncopneumonia foi o padrão radiológico mais prevalente, detectado por HRCT em 86% dos casos, enquanto o RX de tórax detectou somente em 61%. Quando se comparou ambos métodos, o número de casos de pneumonia lobar diagnosticado pelo RX de tórax caiu de 4 para 1 caso somente. Pneumonia intersticial foi diagnosticada em 1 caso, somente pela HRCT. Além disso, infiltração pneumônica nos lobos superiores, lobos inferiores e língua, foram identificados pelo RX de tórax em menos de 50% dos casos, porém, sua sensibilidade para identificar casos de pneumonia no lobo médio, quando comparado à HRCT, foi de 83% (Syrjala *et al.*, 1998).

Ainda que a maioria dos estudos mostrem que os achados radiológicos não podem prever o germe responsável pela pneumonia (Marrie, 1996; Katz & Leung, 1999), alguns padrões radiológicos têm sido associados com patógenos específicos: pneumonia lobar com *Klebsiella*, *Legionella* e pneumococo, embora esse se apresente muito frequentemente como broncopneumonia (Moine *et al.*, 1994). Broncopneumonia é o padrão causado pelo estafilococo, *S pyogenes*, por *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter species*, *Serratia species* e pela maioria das infecções por *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*; também pelas bactérias atípicas *M pneumoniae* e *C pneumoniae* – embora essas últimas possam se apresentar como pneumonia intersticial. Pneumonia intersticial, além disso, é associada com *C psittaci*, *Coxiella burnetii*, e *P carinii*. Linfadenomegalias com infiltrados

focais estão associados a tuberculose, fungos e pneumonia bacteriana. Cavitação pode ser resultante de um abscesso pulmonar por aspiração, ou infecção por *S aureus*, bactérias Gram-negativas aeróbicas; pode ser tuberculose, actinomicose, infecção por fungos ou *Nocardia*. Pneumonia pneumocócica é a infecção mais freqüentemente complicada por derrame pleural; 36% a 57% de todos os casos de derrame pleural são causados pelo pneumococo: outros patógenos que mais freqüentemente causam derrame pleural incluem *H influenzae*, *M pneumoniae*, *Legionella* e tuberculose (Niederman, 2001).

No passado, a pneumonia causada por *S pneumoniae* se manifestava como uma pneumonia lobar, com broncograma aéreo, envolvendo um lobo, ou sua maior parte. Numa revisão de 40 casos, havia igual prevalência de pneumonia lobar e broncopneumonia, em torno de 30%; o padrão foi intersticial em 23% e misto (intersticial e broncopneumonia) em 17% (Kantor, 1981). Atualmente, contudo, o envolvimento completo de um lobo é menos comum, provavelmente devido ao uso precoce de antibióticos; a infecção mais comumente se apresenta com um padrão de broncopneumonia, às vezes com um padrão confluyente de acometimento alveolar, com distribuição multifocal ou bilateral (Katz & Leung, 1999).

Em uma revisão recente de 107 adultos com PAC por pneumococo com bacteremia, 79 pacientes apresentaram pneumonia lobar ou segmentar unilateral, sendo em 12 casos multilobar. Em 20 pacientes, o padrão foi pneumonia alveolar difusa unilateral, e em 28 pacientes havia anormalidades difusas bilaterais. Esses dois últimos padrões foram mais comumente encontrados em pacientes com DPOC (Wantanakunakorn & Bailey, 1997).

Na última década, a PAC grave constituiu-se numa síndrome clínica própria, com características epidemiológicas, evolução e risco bem definidos. A definição de PAC grave é de pneumonia que requer admissão em UTI (unidade de tratamento intensivo). A ATS, em suas recomendações de 2001, sugeriu vários critérios para classificar doença severa, dividindo-os em critérios maiores e menores. Os critérios maiores considerados para internação são:

1. necessidade de ventilação mecânica
2. choque séptico ou a necessidade de vasopressores por mais de 4 horas

Os critérios maiores pelo consenso da ATS de 1993 incluem aumento das consolidações pulmonares em mais de 50% em 48 horas e insuficiência renal aguda (débito urinário <80 ml em 4 horas ou creatinina sérica < 2mg/dl na ausência de insuficiência renal crônica).

Os critérios menores considerados para internação em UTI nesse Consenso da ATS de 2001 são:

1. PaO₂/FIO₂ <250 mmHg

2. Pneumonia bilateral ou multilobar
3. PA sistólica ≤ 90 mm Hg

Os critérios menores, pelo Consenso da ATS de 1993, incluíam PA diastólica ≤ 60 mm Hg e frequência respiratória ≥ 30 /min

Pelo Consenso de 2001, a necessidade de internação em UTI pode ser definida pela presença de 2 dos critérios menores listados, ou 1 dos critérios maiores listados. Essa combinação mostrou ter uma sensibilidade de 78%, uma especificidade de 94%, e um valor positivo preditivo de 75% (Ewig *et al.*, 1998). Também pode ser definida pela presença de 2 critérios menores da lista original de 5 critérios do Consenso de 1993; ou de 1 critério maior dos 4 critérios maiores do Consenso de 1993 (ATS, 2001).

Há estimativas de que 10% das PAC hospitalizadas requerem admissão em UTI, sendo, na maioria, em pacientes portadores de doenças subjacentes crônicas. Estudos europeus relatam que DPOC ocorre entre 30% a 50% dos pacientes, seguida por alcoolismo, doença cardíaca e diabetes. A causa principal de admissão na UTI é insuficiência respiratória aguda (requerendo ventilação mecânica), em 50% a 88% dos casos. Outras são choque séptico, ocorrendo em 10% a 40% dos casos, e insuficiência renal aguda, ocorrendo em 30% a 40% dos casos. Outras razões para admissão na UTI incluem as complicações relacionadas à pneumonia, como confusão mental, ou meningite, ou descompensação de doenças pré-existentes, como insuficiência cardíaca.

A etiologia da PAC grave depende, em sua maior parte, da epidemiologia da região em que é feito o estudo. No geral, porém, *S pneumoniae* é o patógeno mais prevalente, seguido de *Legionella spp*, bacilos entéricos Gram-negativos (especialmente *Klebsiella pneumoniae*), *H influenzae*, *S aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, viroses respiratórias (especialmente *influenza*) e *Pseudomonas aeruginosa* (Ewig & Torres, 1999).

A mortalidade da PAC grave oscila entre 21% a 54%. Os fatores prognósticos mais importantes incluem saúde geral do paciente, pronto início da antibioticoterapia, e a existência de bacteremia, assim como severa insuficiência respiratória, sepsis, hipotensão ou choque, e a extensão da consolidação pulmonar.

1.4 As PAC por Patógenos Atípicos e seu Diagnóstico

1.4.1 Conceito

Patógenos atípicos constituem um grupo de patógenos respiratórios que causam várias doenças, incluindo pneumonia adquirida na comunidade: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella species*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnettii*, e as viroses respiratórias, especialmente influenza A e B; parainfluenza 1, 2 e 3; o vírus respiratório sincicial e o vírus de Epstein-Barr. O grupo inclui patógenos raros como a tularemia, que também pode causar pneumonia (Fredricks & Remington, 1996), *Leptospira* (Teglia *et al.*, 1995; Lawrence *et al.*, 1996), e o grupo de vírus causador de síndrome pulmonar por hantavírus (MMWR, 1996).

Recentemente, evidências sorológicas de que um novo patógeno, designado “Z”, semelhante a *Chlamydia*, possa causar pneumonia adquirida na comunidade, requer sua classificação no grupo dos patógenos atípicos (Lieberman *et al.*, 1997; Lieberman, 1999).

A designação pneumonias atípicas, porém, tem sido usada na literatura para designar as pneumonias causadas pelos patógenos *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella spp*, pois são as bactérias atípicas mais comumente encontradas como agentes de pneumonias na comunidade. É um grupo de patógenos que tem uma característica comum: são patógenos intracelulares, porém somente *C pneumoniae* é patógeno intracelular obrigatório (Lieberman, 1999). Os vírus também são pesquisados como agentes etiológicos, mas a tendência é usar a expressão “pneumonias atípicas” para se referir somente a essas bactérias. O agente da febre Q, *Coxiella burnettii*, tem sido diagnosticado em algumas pesquisas de etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade, porém não em todas; sua identificação requer testes sorológicos dificilmente disponíveis e sua prevalência como agente etiológico é muito mais rara. Dentre os vírus que produzem pneumonia atípica, estão incluídos o vírus da varicela e do sarampo.

1.4.2 Histórico

Em 1884 Fränke caracterizou o microorganismo responsável pela pneumonia, chamando-o de *Diplococcus pneumoniae*.

Apesar de Friedländer já ter descrito, em 1882, um microorganismo responsável por pneumonia, a *Klebsiella pneumoniae*, a entidade clínica pneumonia foi, por muito tempo, considerada uma doença causada pelo pneumococo, mesmo após o isolamento do *Haemophilus influenzae*, em 1920, e a descoberta de outros agentes de pneumonia (Friedman & Friedland, 2000).

Em meados de 1930, a maioria das pneumonias bacterianas estava já com sua etiologia definida. Em 1934, Gallagher descreveu um surto de pneumonia em 16 adolescentes, residentes em uma escola, relatando que esses pacientes não tinham pneumonia pneumocócica, mas uma pneumonia diferente, atípica (Sarosi, 1999).

Em 1938, Reimann descreveu um grupo de pacientes com uma *"incomum forma de traqueo-broncopneumonia e sintomas constitucionais severos (...) os quais eram tão semelhantes nesses pacientes e ao mesmo tempo tão diferentes daqueles resultantes de outras doenças respiratórias comuns que fui levado a pensar que a doença em questão é causada por agente etiológico desconhecido"* (p. 2377). Reimann (1938) ainda indicou que colegas de outras cidades, na Costa Leste, haviam reconhecido essa síndrome, chamando-a de influenza. Outros casos, descritos por Reimann, eram caracterizados por febre, sintomas constitucionais marcados, sinais e sintomas respiratórios de vias respiratórias superiores e inferiores (cefaléia, fotofobia, dor de garganta), curso arrastado com resolução gradual, semelhante a uma traqueobronquite. Seu escarro era escasso e não continha pneumococos. Os exames radiológicos de tórax mostravam "pneumonia difusa" com derrame pleural ou broncopneumonia. Não apresentavam inicialmente leucocitose, tampouco a predominância de neutrófilos ou bastões. Foi isolado um agente filtrável da nasofaringe de um paciente, e do sangue de outro paciente, que ele considerou um "vírus filtrável". Como o quadro clínico dessa doença diferia daquele causado por vírus da influenza ou pela psitacose, ele a chamou de "pneumonia atípica", que mais tarde foi acrescida de "primária" (por não se ter identificado agente etiológico), e então classificada como "PAP" ("pneumonia atípica primária"), pela Comissão de Pneumonia nos Estados Unidos (Sarosi, 1999).

Confirmando essa idéia, Eaton *et al.* (1944) isolaram, em um paciente com "PAP", um agente etiológico, mostrando que o agente era filtrável quando colocado num filtro para remover bactérias. Conseguiram transmitir a doença para embriões de galinha e roedores, preenchendo os postulados de Koch (Eaton *et al.*, 1944).

Em 1959, Liu *et al.*, relataram o desenvolvimento de um teste de um anticorpo, por imunofluorescência indireta, usando pulmão de embriões de galinha inoculados com antígeno; foi possível estudar o banco de soro de pacientes dos experimentos anteriores. Foi observado, então, um aumento ≥ 4 vezes no título de anticorpos em 19 de 21 voluntários que receberam inóculos. Foi comprovado que o agente de Eaton estava implicado, sendo possível reproduzir tanto a "PAP", como formas mais brandas de doença respiratória, conforme as descrições clínicas anteriores (Liu *et al.*, 1959).

Em 1961 foi isolado o agente de Eaton, identificado como um organismo do gênero *Mycoplasma* (PPLO), designado *Mycoplasma pneumoniae* e responsabilizado pela causa de PAP (Chanock *et al.*, 1962 e 1963).

Foram relatados vários surtos de pneumonia, clinicamente semelhante aos anteriores, nos quais nenhum agente etiológico pode ser identificado, sugerindo que muitos outros agentes podiam ser os responsáveis, entre os quais *Chlamydia psittaci* e *Coxiella burnettii*, também isolados nessa época.

Com a descoberta da *Legionella*, em 1976, ficou claro que as manifestações da pneumonia que essa bactéria causava não eram “típicas”, e por isso foi classificada como um agente de pneumonia atípica, o mesmo sucedendo em 1986 com a identificação de *Chlamydia pneumoniae*.

1.4.3 Classificação das PAC em síndromes “típica” e atípica

Foi então proposta a classificação dos sinais e sintomas das pneumonias em síndromes típica ou atípica. Essa última incluiria as pneumonias causadas pelas bactérias atípicas já identificadas, a qual diferia do quadro clínico e laboratorial, já conhecido, da pneumonia pneumocócica, que era o modelo da pneumonia “típica”. A classificação do paciente, em uma síndrome ou outra, orientaria para o diagnóstico etiológico mais provável, e serviria de apoio para escolha da antibioticoterapia: se o paciente estivesse apresentando uma síndrome atípica, deveria receber doxiciclina, tetraciclina ou macrolídeo. Caso contrário, seria mais indicado prescrever penicilina.

Na síndrome designada “típica” o paciente apresenta-se com mal-estar geral, prostração, mialgia; tem febre alta, sudorese, taquipnéia, tosse e dor pleurítica. Muitos referem uma infecção de vias aéreas superiores prévia, seja um resfriado comum ou uma gripe. Queixam-se de calafrios tremulantes, de início abrupto, geralmente um episódio só, que pode ter a duração de 10-30 minutos, seguido de febre alta (39,5°C-41°C), tosse e dor torácica. Ansiedade, inquietação e delírio são comuns. A tosse é forte e logo se acompanha de expectoração purulenta, podendo ser hemática, em torno de 75% dos casos, quando o escarro se apresenta homogeneamente sanguinolento. A dor torácica aumenta pela tosse e pela respiração. No exame físico, observa-se diminuição dos movimentos torácicos na área afetada, confirmada à palpação, que, ocasionalmente, detecta um atrito pleural. O frêmito tóraco-vocal está aumentado devido à transmissão aumentada dos sons através do parênquima hepatizado. À percussão há macicez (ou sub macicez) sobre a área consolidada, se essa não for muito pequena. À ausculta da área afetada, o murmúrio vesicular está diminuído ou

ausente; pode-se ouvir estertores úmidos meso-teleinspiratórios, ou estertores roncantes, e, ocasionalmente, sopro tubário, que é a intensificação e amplificação do murmúrio vesicular, devido à passagem do ar por brônquio pérvio, circundado de parênquima consolidado. Havendo derrame pleural, além da ausência de murmúrio vesicular na área afetada, fica difícil ouvir os estertores crepitantes.

Na descrição clássica, a evolução da pneumonia típica clinicamente podia resultar em morte do paciente; ou resolução por um dos mecanismos: em “crise” ou em “lise”. O primeiro se refere aos casos em que a temperatura do paciente subitamente superava os 39°C, acompanhada de delírio. Os sobreviventes acordavam afebris e convalescendo. Ou em lise, quando a febre gradualmente diminuía, enquanto o paciente recuperava sua saúde (Sarosi, 1999).

A apresentação radiológica patognomônica da pneumonia pneumocócica é a consolidação alveolar ou pneumonia lobar. Nessa forma clássica de pneumonia, a infecção se transmite de um alvéolo para outro, e de ácino para ácino, através dos poros de Kohn e dos canais de Lambert, resultando na produção de edema abundante, com mínima reação celular, o que confere ao parênquima o aspecto de uma consolidação uniforme. Antes do aparecimento dos antibióticos, a consolidação freqüentemente progredia até ocupar um lobo inteiro ou mais— daí vindo o termo “lobar”. Os brônquios maiores, cercados pela área de consolidação, geralmente permanecem pérvios, com ar em seu interior, o que os torna mais penetrados ou transparentes ao RX de tórax, cercados pelas imagens menos penetradas, mais densas, do parênquima circunjacente, edemaciado e com exsudato inflamatório – dando origem ao que chamamos de broncograma aéreo, sinal radiológico clássico da pneumonia pneumocócica.

Os achados de laboratório mais proeminentes consistem em leucocitose com aumento de bastonados; hemoculturas são positivas em 15-25% dos casos. O exame do escarro expectorado revela cocos Gram-positivos, que tipicamente estão em pares, e, se a cultura do escarro é positiva para *S pneumoniae*, o diagnóstico é apenas presuntivo. Porém, se a cultura do sangue ou do derrame pleural revelar pneumococo, constituem-se em critério de certeza da etiologia da pneumonia (Niederman & Marrie, 1994).

Muitos pacientes com pneumonia pneumocócica, porém, têm sintomas menos proeminentes e sinais mais tênues, dependendo da resistência imune individual, da virulência do inóculo, de antibioticoterapia iniciada precocemente e de outros fatores individuais, de modo que a síndrome “típica” pode não ser completa.

O quadro clássico de pneumonia típica pneumocócica contrasta com o quadro clínico causado pelas bactérias *M. pneumoniae*, *C pneumoniae* e *Legionella spp.* Tradicionalmente, a “pneumonia atípica” se caracteriza por ser uma doença menos aguda, de evolução arrastada, com tosse persistente e intensa, mas não produtiva, ou no máximo, com expectoração mucóide. O quadro clínico desses pacientes não é associado com calafrios e defervescência por crise ou lise. A febre não costuma ser alta, estando geralmente abaixo de 38°C; geralmente não se encontra leucocitose com aumento de bastões no hemograma. O Gram de escarro não mostra bactérias, pois as bactérias atípicas são de difícil visualização e cultivo. Seu diagnóstico é feito mais comumente pela detecção de anticorpos séricos, já que o cultivo dessas bactérias é de difícil execução, sendo reservado a laboratórios especializados ou de pesquisa. Ao exame radiológico, não se observa consolidação com broncograma aéreo; o padrão radiológico clássico é o de pneumonia intersticial (Fraser *et al.*, 1999), porém, o mais comum é o de broncopneumonia uni ou bilateral, com derrame pleural ocasionalmente (Tan *et al.*, 2000).

O RX de Tórax pode mostrar somente infiltrado intersticial, ou focos de consolidação broncopneumônica, ou ambos. Nos estágios iniciais, a inflamação intersticial é associada a um infiltrado reticular tênue, que evolui para consolidação dos espaços aéreos, de distribuição broncopneumônica. Com a resolução, o processo reverte inicialmente pelo desaparecimento dos focos broncopneumônicos. A pneumonia por *Mycoplasma* tende a ser segmentar, predominando nos lobos inferiores; 30% das crianças podem apresentar adenomegalias hilares. Derrame pleural, geralmente pequeno e unilateral, ocorre em 20% dos casos. A CT de tórax mostra espessamento do interstício e áreas de consolidação lobular, segmentar ou subsegmentar (Fraser *et al.*, 1999).

A pneumonia por *Chlamydia pneumoniae* já foi descrita como opacidades homogêneas em vidro fosco, contendo às vezes pequenas áreas radiolucidas; como padrão reticular broncopneumônico, se irradiando das regiões hilares ou envolvendo as bases pulmonares; ou como padrão de consolidação segmentar ou não segmentar, às vezes com atelectasia, apresentando também linfadenomegalias hilares (Fraser *et al.*, 1999).

Na maioria das vezes, o sintoma mais proeminente da pneumonia atípica é a tosse, que ocorre em paroxismos intensos. Ao exame clínico, pode-se encontrar estertores crepitantes localizados, sendo, porém, mais freqüente o achado de sibilância, especialmente com *M pneumoniae* e *C pneumoniae*.

Alguns trabalhos mostravam diferenças significativas na apresentação clínica de pneumonias típicas e atípicas, incluindo ou não legionelose (MacFarlane *et al.*, 1984;

Whoodhead *et al.*, 1987; Granados *et al.*, 1989). Sinais clássicos de pneumonia pneumocócica, como dor torácica pleurítica, padrão lobar (ou consolidação alveolar), e aumento de bastonados $\geq 5\%$ no leucograma, foram identificados como mais prevalentes na pneumonia pneumocócica do que na pneumonia por outras causas (Moine *et al.*, 1994).

Alguns autores tentaram criar um modelo preditivo para pneumonia “típica”, baseados num conjunto de parâmetros ainda não relacionados a essa síndrome (escore APACHE II, sódio sérico, fósforo sérico e duração dos sintomas), porém obtiveram 18% de falso-positivos, e, apesar de significância estatística, reconheceram que esse modelo preditivo deveria ser testado em maior número de pacientes (Olaechea *et al.*, 1996).

Vários estudos importantes demonstraram que não havia diferença entre as manifestações clínicas e radiológicas das PAC causadas por agentes típicos ou atípicos (Whoodhead, 1987; Farr *et al.*, 1989; Fang *et al.*, 1990; Marrie *et al.*, 1996). Dados corroboram que a PAC causada por agentes atípicos, especialmente *Legionella*, pode apresentar-se como uma síndrome “típica” (Monsieur *et al.*, 1997), enquanto a pneumonia pneumocócica pode se apresentar como uma síndrome atípica (Torres *et al.*, 1998).

O consenso americano para o tratamento empírico das pneumonia adquiridas na comunidade já desaconselhava, em 1993, a classificação dos pacientes em síndromes, como meio de prever a etiologia microbiana da pneumonia. Estudos recentes mostraram que não se pode distinguir entre pneumonia “típica” e atípica pelo quadro clínico somente, pois as manifestações clínicas se interpenetram (Marrie *et al.*, 1989 e 1996).

Alguns autores mostraram que um conjunto de sintomas não diferenciou pneumonia pneumocócica de não pneumocócica, ou pneumonias de causa indeterminada. Houve algum potencial para pneumonia causada por *M pneumoniae*, porém o modelo não parece ter valor clínico, pois teve 30% de falso-positivos (Farr *et al.*, 1989).

A nível individual também foi observada superposição de síndromes (Porath *et al.*, 1997), o que eliminaria a possibilidade de predizer a etiologia microbiana da pneumonia, conforme outros autores (Lieberman, 1999).

A classificação das pneumonias em “síndromes” persiste até nossos dias. Porém, na última década, com o aperfeiçoamento das técnicas diagnósticas para o estudo das PAC e melhor compreensão dos fatores que afetam a expressão clínica individual da infecção, o uso da classificação em “síndromes” perdeu crédito, levando à compreensão de que a expressão clínica da doença é determinada, não só pelo agente etiológico, como pelo estado fisiológico e imunológico do hospedeiro.

Apesar de reconhecer a importância dessas bactérias como causadoras de PAC, há autores que consideram dispensável a utilização da síndrome “pneumonia atípica”, pois sua classificação em síndromes não acrescentaria nenhuma vantagem nem ao diagnóstico, nem ao tratamento das pneumonias, o qual deveria levar em conta principalmente a gravidade do quadro na escolha da antibioticoterapia empírica (Sarosi, 1999). Essas tentativas de classificar as pneumonias em síndromes, deixam claro que os critérios clínicos poderiam ser úteis no caso excepcional da apresentação clássica da pneumonia “típica”, não podendo servir de guia para decisão da antibioticoterapia (Ewig & Torres, 1999).

Apesar de numerosos estudos terem mostrado que as manifestações clínicas da legionelose não são específicas, alguns autores desenvolveram um escore de pontos, designado WUH (Winthrop-University Hospital) escore, para identificar os pacientes com pneumonia por *Legionella*, os quais, então, se beneficiariam com a instituição precoce de antibioticoterapia específica (Cunha, 1998). Esse escore, analisado por outros autores, apesar de demonstrar boa sensibilidade, poderia perder 13 a 22% dos pacientes; também mostrou baixa especificidade, o que o torna inválido para o propósito desejado (Mulazimoglu & Yu, 2001).

Porém, estudo populacional de PAC, realizado em 1991, forneceu dados retrospectivos, que comprovaram que os médicos foram capazes de identificar com sucesso as pneumonias causadas por *M pneumoniae*, baseados somente no quadro clínico. A análise retrospectiva de cerca de 100 casos hospitalizados de pneumonia por *M pneumoniae* e cerca de 200 pacientes hospitalizados com pneumonia pneumocócica, mostrou que, mesmo não conhecendo a etiologia, os médicos prescreveram eritromicina num razão de chance de 3.3 aos pacientes do primeiro grupo. Aproximadamente 2/3 dos pacientes com pneumonia por *M pneumoniae* foram tratados com macrolídeo à admissão. Fazendo também uma análise retrospectiva das pneumonias por *Legionella*, verificou-se que os médicos trataram apropriadamente as pneumonias por essa bactéria, baseados somente na informação clínica, prescrevendo eritromicina à admissão numa razão de chance de 3.5 quando comparados com o grupo das pneumonias típicas. Por isso, essas características, englobadas sob a designação de síndrome “típica” e atípica, ainda são usadas, inicialmente, para orientar o diagnóstico clínico (Plouffe, 2001).

Essas últimas observações reforçam a posição de que não é possível negar a utilidade de classificar os pacientes em síndromes clínicas “típicas” e atípicas, pelo menos no hospedeiro imunocompetente, menor de 65 anos, para o diagnóstico da infecção por *M pneumoniae* e *Legionella*, ou para a forma clássica da pneumonia pneumocócica.

1.5 O Diagnóstico Laboratorial das PAC

O diagnóstico etiológico das PAC em geral, e das PAC causadas por bactérias atípicas, em particular, é problemático. O diagnóstico etiológico das PAC é classificado por Marrie (1998) em:

a) De causa definida:

- cultura do sangue ou do líquido pleural positiva para um patógeno
- *P carinii* no escarro ou no lavado bronco-alveolar.
- Aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos a *M pneumoniae*, *C pneumoniae* e *Legionella*
- Isolamento de *Legionella* em espécime respiratório
- Antígeno urinário positivo para *Legionella* ou *S pneumoniae*
- Soro positivo para antígeno de *S pneumoniae*
- Isolamento de *M tuberculosis* de espécime respiratório
- Teste de fluorescência direta em espécime respiratório positivo para *Legionella* associado a um título de anticorpos $\geq 1:256$

b) De causa provável

- Crescimento grande ou moderado de uma bactéria predominante na cultura do escarro compatível com o Gram do escarro
- Crescimento pequeno de um patógeno na cultura do escarro compatível com o Gram do escarro

Os pacientes com PAC, tratados ambulatorialmente, não necessitam de uma investigação laboratorial extensa. A realização de RX de tórax, hemograma, eletrólitos e creatinina, e oximetria (se disponível) são suficientes. Os pacientes portadores de DPOC devem ter uma cultura de escarro. Aqueles que necessitarem ser hospitalizados, devem realizar também hemocultura (2 pedidos), Gram e cultura de escarro, antes de iniciar a antibioticoterapia. Não se recomenda estudos sorológicos para pacientes com PAC internados, de rotina; porém, uma amostra de soro de fase aguda da doença deve ser colhida e armazenada a -70°C , pois se o paciente não responder ao tratamento instituído, deve-se investigar infecção por bactérias atípicas e vírus, colhendo-se outra amostra de soro em 3 a 6 semanas. É possível realizar a pesquisa de anticorpos a pneumolisina de *S pneumoniae*, ou detectar imunocomplexos a esse antígeno no soro, mas não são procedimentos de rotina. A detecção de antígeno a *Legionella pneumophilla* sorogrupo 1 deve ser realizada em pacientes com PAC grave (ATS, 2001).

Alguns autores propõem o uso do teste de antígenúria para *L pneumophila* sorogrupo 1 em pacientes com pneumonia cuja etiologia não foi identificada, ou que possuem fatores de risco para legionelose, ou têm pneumonia nosocomial (Kashuba & Ballou, 1996; Bartlett, 2000; Marrie, 2001). A opinião de outros autores é de que todo paciente com PAC que necessitar de internação hospitalar para seu tratamento, deve realizar o teste de antígenúria a *Legionella* (ATS 2001; Marrie, 2001; Mulazimoglu & Yu, 2001).

Se houver derrame pleural significativo (> 10 mm no RX de tórax realizado em decúbito lateral; ou derrame pleural loculado), é recomendada sua investigação por toracocentese (Marrie, 1998; ATS, 2001).

Pode-se considerar a realização de procedimento invasivo, como a punção torácica percutânea aspirativa, somente no paciente não intubado que puder cooperar, se houver indicação clínica. No paciente intubado, a realização de culturas quantitativas de aspirados tráqueo-bronquiais deve ser realizada.

Não é aconselhada a realização de procedimentos invasivos, como fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar, ou escovação protegida inicialmente, mesmo no paciente com PAC grave; sua sensibilidade em pacientes que já iniciaram antibioticoterapia é muito baixa, em torno de 30%, e o rendimento diagnóstico dessas técnicas, e seu momento apropriado, não estão ainda determinados (Ewig & Torres, 1999). Para esses autores, a sensibilidade obtida com fibrobroncoscopia com LBA e escovação protegida, em PAC severa, foi apenas 22%, contrastando com 72%, quando realizados em pneumonias associadas a ventilação mecânica (Torres *et al.*, 1989).

Além disso, o uso de técnicas invasivas, para estabelecimento do agente etiológico da PAC severa, não tem mostrado melhora da mortalidade nesses pacientes; mais do que isso, sua utilização não tem utilidade na escolha da antibioticoterapia empírica inicial. (Ewig & Torres; 1999; Pachon *et al.*, 1990).

1.6 O Tratamento Empírico das PAC. A Estratificação por Grupos e os Consensos

A "British Thoracic Society" realizou um estudo prospectivo, em 453 pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade, que internaram em 25 hospitais entre 1982 e 1983, a partir do qual fizeram recomendações para o tratamento empírico das pneumonias, (Research Committee..., 1987), as quais serviram como modelo para a comunidade médica internacional, posteriormente revisadas e atualizadas (British Thoracic Society, 1993).

Os pesquisadores canadenses e, em seguida os americanos, editaram as normas para o tratamento empírico das PAC, através de suas respectivas sociedades de pneumologia (ATS, 1993; Mandell & Niederman, 1993); as comunidades médicas em vários países trataram de examinar esses documentos, adotando-os ou fazendo suas próprias normas. A França, a Itália, a Espanha e o Reino Unido também editaram suas recomendações para o tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade, com conclusões muito semelhantes, apesar de diferentes métodos utilizados para sua confecção (Woodhead 1998).

Paralelamente, a Sociedade Americana de Infectologistas publicou, em 1998, suas recomendações para o tratamento das PAC (Bartlett *et al.*, 1998), que diferem em alguns pontos das recomendações da ATS, porém têm o mesmo objetivo.

Nesses últimos anos, essas normas foram reformuladas e suas recomendações atualizadas, resultando na edição de novos documentos, que hoje refletem a preocupação com as mudanças no perfil das infecções em diferentes comunidades, ocorridas nas últimas duas décadas, principalmente. Essas mudanças são resultado do crescente aumento da expectativa de vida nos países civilizados, que elevou o número de idosos e pacientes com doenças crônicas e neoplasias, com maior risco de infecção. Esses pacientes, idosos e portadores de co-morbidades como DPOC, diabetes melito, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, hepatopatias e neuropatias crônicas, doenças inflamatórias crônicas e neoplasias, são considerados ainda imunocompetentes, apesar de algum grau de depressão do sistema imunológico, e incluídos no algoritmo de tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade.

Porém, essas normas não se aplicam aos pacientes receptores de transplantes, aos pacientes portadores de neoplasias hematológicas, aos pacientes com neoplasias sólidas em quimioterapia imunossupressora, nem aos portadores do vírus HIV, visto que todos esses pacientes possuem um grau de imunossupressão que os torna hospedeiros de infecções oportunistas, motivo pelo qual são incluídos num algoritmo de tratamento à parte.

As mudanças mais recentes das recomendações para o tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade em pacientes imunocompetentes, também foram influenciadas pela descoberta de novos agentes terapêuticos, efetivos contra os mais recentes agentes infecciosos, como *Legionella spp*, *Chlamydia pneumoniae*, e pela mudança dos padrões de sensibilidade das bactérias aos antibióticos.

Inicialmente surgidas na Austrália e Nova Guiné (Hansman & Bullen, 1967), nos EUA (Naraqí *et al.*, 1974) e na África do Sul (Jacobs *et al.*, 1978), a existência de cepas de pneumococos resistentes à penicilina é reconhecida em todo mundo. Nos EUA, algumas áreas

mostram uma resistência alta e intermediária do pneumococo às penicilinas em torno de 40 % (Niederman, 2001). Essa resistência não se limita somente à penicilina ou outros beta-lactâmicos, estendendo-se à eritromicina e novos macrolídeos, à tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprim, o que gerou a designação de pneumococo multi-resistente (MRSP). Além do pneumococo, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* também apresentam resistência bacteriana a vários antibióticos (Thornsberry *et al.*, 1997). Recentemente, o aparecimento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, causando infecções adquiridas na comunidade, em pacientes que não tinham fator de risco, alertou para a possibilidade dessa bactéria se tornar importante agente patogênico também na comunidade (Cengiz & Jue, 1999). O CDC de Atlanta, considerando o problema da resistência do pneumococo aos antibióticos, editou suas normas para o tratamento da PAC. Determinou que pneumococo sensível à penicilina tem o MIC menor ≤ 1 microg/mL, intermediário quando o MIC for ≥ 2 e resistente quando o MIC for ≥ 4 microg/mL. Recomendam para o tratamento ambulatorial da PAC em pessoas com idade ≥ 8 anos: macrolídeo ou doxiciclina (ou tetraciclina), ou beta-lactâmico por via oral com boa atividade contra pneumococo resistente (cefuroxime, amoxicilina, ou amoxicilina-clavulanato). Para crianças menores de 5 anos, recomenda beta-lactâmicos. Para pacientes internados por PAC, fora da UTI, recomenda beta-lactâmico EV (cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ou ampicilina-sulbactam), combinado com macrolídeo. Uma alternativa seria fluoroquinolona com atividade contra pneumococo, porém, essa deve ser reservadas para pacientes selecionados. Para pacientes hospitalizados em UTI, recomenda cefotaxime ou ceftriaxone combinado a macrolídeo EV, ou fluoroquinolona antipneumococo. Para limitar a emergência de cepas resistentes às fluoroquinolonas, essas drogas devem ser limitadas aos adultos: 1º) em quem o regime proposto falhou; 2º) que são alérgicos ao regime proposto 3º) que têm infecção comprovada por pneumococo com resistência alta à penicilina (MIC ≥ 4 microg/mL). Por fim, aconselham que vancomicina não seja usada para o tratamento da PAC, ou da pneumonia causada por pneumococo resistente a múltiplas drogas (Heffelfinger, 2000).

O reconhecimento de que o tratamento das PAC é influenciado por fatores do hospedeiro, germes causadores mais prováveis em cada população, e gravidade da apresentação clínica da doença, levou os pesquisadores, baseados em evidências clínico-epidemiológicas, à classificação dos pacientes em 4 grupos principais na tentativa de racionalizar a abordagem clínica dessa doença, visando melhores resultados.

No Brasil (SBPT, 2000) o II Consenso Brasileiro para o tratamento das pneumonias, manteve a estratificação dos pacientes em 4 grupos, adotando o critério da idade: os pacientes com idade inferior a 50 anos, sem co-morbidade, com sinais vitais pouco alterados, sem distúrbios sensoriais, pertenceriam ao grupo 1, que deveria ser tratado ambulatorialmente. Os demais pacientes seriam alocados nos grupos 2, 3 ou 4, de acordo com o escore de pontuação proposto por Fine *et al.* (1997), que estratifica os pacientes por classes de risco conforme a existência de co-morbidades e sintomas e sinais de gravidade na apresentação clínica da doença. Para definir PAC grave, com indicação de internação em UTI, recomendou os critérios de Ewig *et al.* (1998).

O consenso americano para o tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade por pacientes imunocompetentes, publicado pela ATS, em 2001, classifica os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade em quatro grupos. No grupo III e no grupo IV discrimina dois subgrupos (Tabelas 2 a 6).

Tabela 2 - Grupo I: Pacientes ambulatoriais sem doença cardiopulmonar ou fatores especiais*

Etiologia mais provável	Tratamento
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Novos macrolídeos (azitromicina ou claritromicina) §
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (isoladamente ou infecção mista)	ou
<i>Hemophilus influenzae</i>	
Víroses respiratórias	Doxiciclina se o paciente for alérgico aos macrolídeos
Miscelânea	
<i>Legionella spp</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Fungos endêmicos	

*fatores especiais são aqueles que poderiam aumentar o risco de infecção por patógenos específicos (Tabela 3)
 § eritromicina não é ativa contra *Hemophilus influenzae*

Tabela 3 - Fatores especiais que aumentam o risco de infecção por patógenos específicos

1. Por pneumococo resistente à penicilina e /ou resistente a múltiplas drogas
Idade > 65 anos
Tratamento com beta-lactamico nos últimos 3 meses
Alcoolismo
Doença imunossupressora (inclusive corticoterapia)
Co-morbidades múltiplas
Contato com criança que frequenta creche em tempo integral
2. Por Gram-negativos entéricos
Residente em instituição para idosos
Doença cardiopulmonar
Comorbidades múltiplas
Antibioticoterapia recente
3. Por Pseudomonas aeruginosa
doença estrutural pulmonar (bronquiectasias)
Corticoterapia (> 10 mg de prednisona/dia)
Antibioticoterapia de amplo espectro por mais de 7 dias no último mês
Desnutrição

Tabela 4 – Grupo II – Pacientes ambulatoriais com doença cardiopulmonar e/ou fatores especiais

Etiologia mais provável	Tratamento
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluindo DRSP)	Beta-lactâmico (cefpodoxime, cefuroxime, amoxicilina em alta dose, amoxicilina-clavulanato VO; ceftriaxone IM ou EV seguida por cefpodoxime VO) mais Macrolídeo ou doxiciclina
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Infecção mista (bacteria mais patógeno atípico ou vírus)	
<i>Hemophilus influenzae</i>	ou
Gram-negativos entéricos	
Viroses respiratórias	Fluoroquinolona anti-pneumocócica isoladamente
Miscelânea	
<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella spp</i> , aspiração, (anaeróbios)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , fungos endêmicos	

Tabela 5 – Grupo III – Pacientes hospitalizados não em UTI

Etiologia mais provável	Tratamento
Grupo III a – com doença cardiopulmonar e/ou fatores especiais (incluindo residentes em casas de abrigo para idosos)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluindo pneumococo resistente à penicilina)	Beta-lactâmico IV(cefotaxime, ceftriaxone, ampicilina-sulbactam ampicilina em altas doses) * mais
<i>Hemophilus influenzae</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrolídeo VO ou IV ou doxiciclina
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Infecção mista (bacteria mais patógeno atípico)	
Gram-negativos entéricos	ou
Aspiração(anaeróbios)	
Viroses respiratórias	Fluoroquinolona anti-pneumocócica IV isoladamente
<i>Legionella spp</i>	
Miscelânea: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , fungos endêmicos, <i>P. carinii</i>	
Grupo III b – sem doença cardiopulmonar, sem fatores especiais:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Azitromicina IV isoladamente (se alergia, doxiciclina mais beta-lactâmico)
<i>Hemophilus influenzae</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ou
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Infecção mista (bacteria mais patógeno atípico)	Monoterapia com fluoroquinolona antipneumocócica
Viroses	
<i>Legionella spp</i>	
Miscelânea: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , fungos endêmicos, <i>P. carinii</i>	

*agentes beta-lactâmicos com atividade anti-*Pseudomonas* como cefepime, piperacilina-tazobactam, imipinem e meropenem são geralmente ativos contra pneumococo resistente à penicilina, mas não devem ser utilizados rotineiramente para os pacientes que não têm fator de risco para *P aeruginosa*

Tabela 6 – Grupo IV – Pacientes hospitalizados em UTI

Etiologia mais provável	Tratamento
Grupo IV a – sem risco de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluindo pneumococo resistente à penicilina)	Beta-lactâmico IV(cefotaxime, ceftriaxone) * mais macrolídeo IV
<i>Legionella spp</i>	
<i>Hemophilus influenzae</i>	
Bacilos Gram-negativos entéricos	ou
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fluoroquinolona IV
Viroses respiratórias	
Miscelânea: <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , fungos endêmicos	
Grupo IV a – com risco de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Beta-lactâmico anti- <i>Pseudomona</i> (cefepime, imipinem, meropenem, piperacilina-tazobactam)§ mais
Todos os patógenos acima mais <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Quinolona anti-pseudomona IV(ciprofloxacina) ou Beta-lactâmico anti- <i>Pseudomona</i> (cefepime, imipinem, meropenem, piperacilina-tazobactam) mais Macrolídeo IV (azitromicina) ou fluoroquinolona não anti- <i>Pseudomona</i> IV

§ se alérgico a beta-lactâmico, substitua por aztreonam e combine com um aminoglicosídeo e uma fluoroquinolona anti-pneumocócica.

1.7 A Pneumonia por *Legionella*

1.7.1 A infecção por *Legionella*: microbiologia, patogênese, epidemiologia

Em 1976, durante uma convenção da Legião Americana em um hotel da Filadélfia (EUA), houve uma epidemia de pneumonia entre 182 participantes, com alta mortalidade (16%). Em janeiro de 1977 foi identificado seu agente etiológico, uma nova bactéria, nomeada *Legionella pneumophila*, que deu origem a uma nova família, *Legionellaceae*, e a um novo gênero, *Legionella* (Fraser *et al.*, 1977; McDade *et al.*, 1977; Brenner *et al.*, 1979).

Há 42 espécies de *Legionella*, representadas por 64 sorogrupos, dos quais 18 sorogrupos já foram isolados de infecção em humanos. Muitas espécies têm sido implicadas em doença humana, por cultura, identificação sorológica e por imunofluorescência direta.

Alguns microrganismos, conhecidos como “*Legionella*-like amoebal pathogens” (LLAP), analisados por seqüência de RNA, parecem ser membros do gênero: infectam

amebas aquáticas, mas não se desenvolvem, ou se desenvolvem com dificuldade, nos meios de cultura para *Legionella*. Seu papel como agentes de infecção humana, só muito recentemente começou a ser comprovado (Marston *et al.*, 1994; McNally *et al.*, 2000; Marrie *et al.*, 2001).

L pneumophila é a mais freqüente causadora de infecção, contribuindo para cerca de 90% das infecções diagnosticadas; outras 20 espécies já foram implicadas em infecção humana, sendo as mais comuns *L micdadei*, *L bozemanii*, *L dumofii* e *L longbeachae* (Fang *et al.*, 1989).

McNally *et al.* (2000), examinaram soro de fase aguda e convalescente de 99 pacientes internados por PAC em Ohio (EUA), entre março de 1992 e março de 1993, para outros sorogrupos e espécies de *Legionella*. Esses pacientes tinham tido culturas de sangue negativas, antígeno urinário negativo para *L pneumophila* sorogrupo 1, e sorologia também negativa para a mesma bactéria; também tiveram sorologia negativa para *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* – consistindo, portanto, de casos de PAC hospitalizados sem etiologia definida. Obtiveram 14 pacientes com etiologia positiva, com um aumento de 4 vezes no título sérico de anticorpos para no mínimo 1:128. As espécies encontradas foram:

L bozemanii (8 pacientes); *L anisa* (4 pacientes); LLAP 10 em 2 pacientes; *S lyticum* 2 pacientes; um paciente respectivamente para LLAP 1, LLAP 6 e LLAP 9. Quatro pacientes tiveram infecção por mais de uma espécie: *L bozemanii*, *L anisa* e LLAPs. Esses pacientes tiveram os mesmos fatores de risco, manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais de outros pacientes com pneumonia por *L pneumophila* (Marston *et al.*, 1994).

Além desses pacientes, testaram o soro de outros 22 pacientes (2º grupo) que tiveram bacteremia por pneumococo e 24 outros pacientes (3º grupo), que tinham tido pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1; no 2º grupo, 2 pacientes foram positivos a *L bozemanii*, enquanto no 3º grupo, 3 pacientes foram positivos a essa espécie, também. Isso indica a existência de infecção mista, por pneumococo e *Legionella*, ou por *Legionella pneumophila* e outras espécies. Um 4º grupo consistiu de 44 pacientes sem pneumonia com uma única amostra de soro, testados para *L bozemanii*, os quais foram todos negativos.

Os autores concluem que outras espécies de *Legionella*, além de *L pneumophila*, podem ser importantes na etiologia da PAC, já que *L bozemanii* causou 8% das PAC em pacientes com etiologia “desconhecida”, e muitos pacientes tiveram infecção mista por pneumococo e *Legionella* – o que explicaria a superioridade do esquema cefalosporina de 2ª ou 3ª geração combinada a um macrolídeo, sobre o uso isolado de cefalosporina de 2ª ou

3ª geração, para o tratamento das PAC (Gleason *et al.*, 1999). Resultados semelhantes têm sido observados com fluoroquinolonas, ambos regimes ativos contra *Legionella* (McNally *et al.*, 2000).

L pneumophila possui 14 sorogrupos, dos quais os sorogrupos 1, 4 e 6 são os principais implicados em infecção humana (Yu & Vergis, 1998).

Legionella são bacilos Gram-negativos, que podem ser facilmente isolados a partir de fonte de água natural, de fonte aquática artificial, ou do solo. São bacilos aeróbicos sem cápsula, dificilmente vistos à coloração de Gram de espécimes clínicos; a coloração de Gimenez é mais favorável. Usa-se a coloração da prata como a de Dieterle e Warthin-Starry para visualizar a bactéria em tecidos fixados em parafina.

A maioria das cepas de *Legionella* mostram um único flagelo e múltiplas fimbrias. *Legionella* é um organismo fastidioso, não crescendo na maioria dos meios de cultura; requer L-cisteína, beneficiando-se de íons de ferro. Recomenda-se o uso de BCYE ágar para seu isolamento clínico ou ambiental.

A infecção pulmonar inicia pela entrada da bactéria por via inalatória, por aspiração, ou por via hematogena de outro foco. Não foi demonstrada ainda convincentemente a colonização da orofaringe por *Legionella*, sugerindo que aspiração subclínica de água contaminada ou inalação são os modos de entrada mais comuns (Muder & Yu, 2001). Parece que a defesa mucociliar das vias aéreas superiores e da árvore brônquica, desempenha papel importante na defesa contra *Legionella*, pois os pacientes alcoolistas, portadores de DPOC, e tabagistas, são mais suscetíveis (Muder & Yu, 2001).

O mecanismo de defesa principal contra *Legionella* é a imunidade celular, composta da resposta imune mediada pelos linfócitos T, *natural killer cells* e fagócitos mononucleares. Os fagócitos mononucleares incluem as células-tronco da medula óssea, os monócitos circulantes e os macrófagos teciduais. Como para todos os patógenos intracelulares; inicialmente, ocorre afluxo de neutrófilos, seguido pela ativação dos monócitos sanguíneos em macrófagos. Fatores de aderência facilitam o contato entre os macrófagos e *Legionella*. A fagocitose é mediada por receptores do complemento nos monócitos. Os macrófagos alveolares fagocitam a bactéria; em indivíduos com alteração das funções celulares de fagocitose, ela não é degradada, e se multiplica intracelularmente, até a ruptura da célula e posterior liberação dos microorganismos, com perpetuação dos ciclos de ingestão, multiplicação, e liberação após lise celular (Muder & Yu, 2001).

Os pacientes com neutropenia não têm maior suscetibilidade para infecção por *Legionella*. A bactéria só é ingerida pelos neutrófilos “in vitro” na presença de anticorpo e do

complemento específico; mesmo assim, a bactéria não se multiplica dentro dos leucócitos polimorfonucleares (Muder & Yu, 2001).

A imunidade humoral é uma linha secundária de defesa. Os anticorpos, detectáveis nas primeiras semanas de infecção, inicialmente IgM e depois IgG, promovem apenas uma modesta atividade dos fagócitos mononucleares contra a bactéria, não inibindo a replicação intracelular. Os anticorpos não produzem a destruição de *Legionella* pelo complemento; promovem somente uma pequena destruição pelos fagócitos (leucócitos polimorfonucleares, monócitos, ou macrófagos alveolares); também não inibem a replicação da bactéria nos monócitos ou nos macrófagos alveolares (Muder & Yu, 2001).

As cepas de *L pneumophila* diferem em virulência. As cepas desenvolvidas em ágar têm menor virulência e são mais sensíveis à defesa humoral; são mais rapidamente fagocitadas e destruídas intracelularmente, e menos mortais para a cobaia (Muder & Yu, 2001).

Como *Legionella* são patógenos capazes de sobreviver no meio ambiente por muito tempo, têm maior virulência do que outros patógenos pulmonares, constituindo-se, em muitas séries, o segundo patógeno responsável por PAC em pacientes que necessitam internação em UTI (Fang *et al.*, 1990; Pachon *et al.*, 1990; Torres *et al.*, 1991; Rello *et al.*, 1993).

O habitat natural da bactéria é aquático. Rios, lagos, córregos, e águas poluídas termais parecem ser seu habitat natural, apesar de aparecer em diminuta concentração. Reservatórios de água, construídos pelo homem, parecem servir de meio de cultura e amplificação para a bactéria. *L pneumophila* exibe notável capacidade de sobrevivência, sob uma ampla gama de condições ambientais. A temperatura ótima para seu crescimento na água é de 40° a 45°C, mas pode sobreviver entre zero a 63°C, por muitos anos. Requer a presença de microorganismos simbióticos como algas, amebas e bactérias, para um crescimento ótimo; em ambiente natural, crescem intracelularmente em protozoários ciliados e amebas, encontradas no solo e na água. *L longbeachae* foi isolada do solo. *L pneumophila*, *L micdadei*, e provavelmente também outras espécies, são patógenos intracelulares facultativos (Edelstein, 1995).

Como *Legionella species* toleram cloração da água, podem sobreviver e distribuir-se para os sistemas de distribuição de água. Tanques de água com temperatura inferior a 60°C, com microflora comensal e acúmulo de sedimentos, apresentam condições propícias para o crescimento da bactéria. Ainda que várias cepas de *L pneumophila* sorogrupo 1 possam colonizar um sistema de distribuição de água, somente algumas cepas são capazes de causar doença em pessoas expostas. Espécies não *L pneumophila* podem coexistir com

L.pneumophila nos sistemas de água contaminados, e assim o paciente pode ter infecção por mais de uma espécie, simultaneamente. Surto de transmissão nosocomial por *L micdadei*, *L bozemanii*, *L dumoffii* e *L sainthelensi*, de sistemas de água contaminados, foram relatados (Loeb *et al.*, 1999; Muder & Yu, 2001).

A bactéria é ubíqua na natureza. O homem, porém, não é portador. Uma vez a doença curada, na maioria das vezes, a bactéria é erradicada. Se o paciente é imunossuprimido, porém, tem maior risco de permanecer com a infecção, apesar de tratamento efetivo, documentando-se, em alguns casos, culturas e PCR persistentemente positivos (Tan *et al.*, 2001).

Pode haver, também, infecção subclínica por *Legionella*. Foram encontrados níveis significantes de anticorpos séricos das classes IgG e principalmente IgM em 94% dos sobreviventes à “pneumonia dos Legionários” da epidemia da Filadélfia, e em 53% dos legionários expostos à epidemia, 2 anos depois. A persistência de anticorpos IgM levanta a questão de latência ou infecção subclínica como evolução da legionelose, especialmente porque dos 31 sobreviventes, 18 não haviam se recuperado completamente 2 anos depois; 25 pacientes (28%) dos 90 convencionais que não tiveram pneumonia na ocasião, tiveram sintomas de doença, dos quais 5 permaneceram com sintomas durante os 2 anos seguintes. Foi constatada redução na capacidade de difusão pulmonar, que não pode ser atribuída a doença concomitante (Lattimer *et al.*, 1979).

Foi realizado um estudo de caso-controle para investigar um surto de legionelose, no qual foi identificada como fonte de transmissão uma piscina de turbilhão de água de um estabelecimento comercial. Nesse surto, o antígeno urinário teve sensibilidade de 65,2%, a cultura do escarro teve sensibilidade de 13,0% e a soroconversão 17,4%. Dois pacientes tiveram cultura positiva e antígeno urinário positivo, e quatro pacientes tiveram soroconversão com pelo menos outro teste positivo. Dos 138 empregados, 126 (91%) forneceram uma amostra de soro para determinação de anticorpos. Desses, 46(37%) referiam nos dois meses precedentes à investigação pelo menos 4 sintomas dos 9 sintomas pesquisados (febre, calafrios, tosse, dor abdominal, diarreia, mal-estar, anorexia, cefaléia e mialgia). Cinco dos 46 empregados examinados tiveram título único para *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 $\geq 1:256$. Dos restantes 80 empregados que não apresentaram sintomas, 4 (5%) tiveram título único $\geq 1:256$. Foi demonstrado que os empregados que tiveram exposição mais prolongada à fonte, tiveram maior risco de apresentar sintomas compatíveis com legionelose. Os casos detectados tiveram um risco 23 vezes maior do que os controles de ter visitado a loja 2 semanas antes o início da doença; e que os isolamentos de *Legionella* da piscina de

turbilhão. combinavam com aqueles isolados dos pacientes que haviam visitado a loja (Benkel *et al.*, 2000).

Recentemente, um levantamento realizado entre 742 expositores de uma exibição de flores, em que houve um surto de legionelose (veiculada por uma fonte decorativa com turbilhão de água), mostrou que essas pessoas tinham uma média de anticorpos das classes IgG e IgM muito superior à média da população; quanto mais próximos à fonte essas pessoas tinham trabalhado, mais alto o título de anticorpos séricos. Dentre o grupo de expositores mais próximos, os títulos de anticorpos séricos se apresentaram elevados, ou no limite superior da normalidade; houve mais queixas clínicas no grupo de expositores mais próximos da fonte. Essas observações evidenciam que é possível detectar infecção subclínica em populações expostas à bactéria.(Boshuizen *et al.*, 2001). A investigação dos visitantes, por sorologia, mostrou que dos 77 061 visitantes, 188 adoeceram (133 confirmados e 55 prováveis), evidenciando uma percentagem de ataque de 0,23% para visitantes comparada à taxa de 0,61% para os exibidores. Foi isolada *Legionella pneumophila*, presente em duas fontes de água em turbilhão, e em outra fonte de água. Um de 3 genótipos, encontrados em ambas fontes de turbilhão, foi idêntica aos isolamentos de 28 dos 29 pacientes cultura-positivos (Den Boer *et al.*, 2002).

A duração da sororeatividade a *Legionella* não é clara, e estudos realizados em 18 pacientes da epidemia da Filadélfia mostraram um declínio no título de anticorpos IgG e IgM numa taxa de 1,76 a 2 vezes a cada ano (Cordes & Fraser, 1980).

A prevalência obtida por detecção de anticorpos séricos, porém, sempre será subestimada, devido a alguns problemas: 1º) a técnica sorológica utilizada, mesmo por imunofluorescência indireta, freqüentemente é somente para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1; nos últimos anos, essa técnica tem sido utilizada mais freqüentemente para os sorogrupos 1 a 6. Há diferenças importantes na quantidade de antígeno colocado nas lâminas quando é somente para um sorogrupo, causando reatividade no soro em diferentes titulações (Lobos & Infante, 1989; Lobos *et al.*, 1993); 2º) o ponto de corte adotado em cada estudo de soroprevalência é escolhido pelo pesquisador, de acordo com a experiência no seu meio, diferindo na maioria dos estudos; 3º) A interpretação dos exames verdadeiro-positivos depende da experiência com a técnica e da viabilidade de confirmar por um padrão-ouro (geralmente a cultura), os resultados da sorologia na população examinada; 4º) os resultados dos inquéritos sorológicos nas populações variam enormemente, provavelmente porque alguns foram conduzidos em locais onde houve surtos de legionelose (Poshni & Millian, 1985).

Os dados dos estudos de soroprevalência sugerem que a infecção por *Legionella* existe em todas as populações examinadas, porém com diferenças geográficas.

Foy *et al.* (1979) fizeram um levantamento em Seattle, através da dosagem de anticorpos séricos a *L pneumophila* sorogrupo 1 no soro de 500 pacientes com pneumonia, dos quais 84% foram tratados ambulatorialmente, entre 1963-75. Somente 28 pacientes apresentaram sororeatividade em 500 (5,6%), dos quais apenas 5 pacientes (1%) tiveram soroconversão; os 23 pacientes restantes tiveram títulos $\geq 1:256$ sem apresentar soroconversão, com evidências de que esses títulos já eram elevados antes de contrair pneumonia – sugerindo serem portadores de títulos elevados. A incidência de pneumonia por *Legionella*, de acordo com os 5 pacientes que tiveram soroconversão, foi estimada em 0.4-2.8 / 10 000 pessoas por ano.

Em Iowa, a análise de 586 amostras de soro pareado de pacientes com pneumonia, de 1972 a 1977, mostrou que 24 pacientes (4,1%) fizeram soroconversão para *Legionella*. Em 11,4% dos pacientes não houve soroconversão, e o diagnóstico foi considerado apenas “possível” legionelose (Renner *et al.*, 1979).

Entre abril de 1977 e março de 1978, o departamento de saúde do estado de Massachussets detectou 28 casos de pneumonia por *Legionella*, por diagnóstico sorológico em 432 soros pareados, ou em material de biópsia. Esses pacientes com pneumonia pertenciam a um estudo prospectivo, que detectou uma incidência anual de pneumonias por *Legionella* de 4,5% no estado (Grady & Gilfillan, 1979).

Storch *et al.* (1979) fizeram testes de anticorpos séricos da classe IgG em 1143 voluntários maiores de 46 anos, sem doença aguda, residentes em 4 diferentes áreas dos Estados Unidos. Utilizando um ponto de corte de 1:64, encontrou 1,7% de pessoas com positividade nessa diluição; apenas 1,3% tiveram títulos $\geq 1:128$ a *L pneumophila* sorogrupo 1 (Storch *et al.*, 1979). Usando o ponto de corte de 1:128, essa prevalência é muito inferior à de 5,7% encontrada em Bristol, Tennessee (Dondero *et al.*, 1979); 15,5% em Burlington, Vermont, a *L pneumophila* sorogrup 1 (Broome *et al.*, 1979); 15% a 28% em Bloomington, Indiana (Politi *et al.*, 1979); 4% a 17% em Los Angeles, Califórnia (Haley *et al.*, 1979); 21,8% em Oklahoma, para *L pneumophila* sorogrupos 1 a 4 (Guthrie *et al.*, 1986).

Durante um período de 3 anos (1979-1981), pesquisadores do Departamento de Saúde da cidade de Nova Iorque, fizeram um inquérito epidemiológico de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupo 1, por imunofluorescência indireta (antígenos preparados pelo calor, fornecidos pelo CDC de Atlanta), em 4320 pessoas assintomáticas, utilizando um ponto de corte de 1:64. A prevalência oscilou de 5% a 41,7%, de janeiro a dezembro, confirmando a

hiperendemicidade da legionelose na cidade de Nova Iorque. Houve um aumento dessa prevalência nos meses de inverno (32,5% versus 17,5%). A prevalência média anual foi mais alta em 1979 (31,8%), pois no ano anterior houvera um surto de legionelose; no ano de 1980 caiu para 22,1%, e em 1981 foi de 16,9%, obtendo-se uma média anual de 23,6%, considerando-se os três anos estudados (Poshni & Millian, 1985).

Em 1991 foi publicado um estudo sobre a prevalência de anticorpos séricos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, em 396 pessoas que consultavam o ambulatório de um hospital em Minneapolis (Nichol *et al.*, 1991); eram adultos, com média de idade de 67 anos (oscilando de 59 a 75 anos), 98% do sexo masculino; 83% eram fumantes ou ex-fumantes, 68% tinham mais de 65 anos; 52% tinham DPOC, 19% eram portadores de neoplasias não de pele; 18% usavam prednisona por via oral; 17% eram portadores de asma; 17% eram portadores de diabete mellitus. Foi observado que 36,2% tinham título de anticorpos $\geq 1:128$; 15,9% tinham título de anticorpos $\geq 1:256$; 1,8% tinham título $\geq 1:512$ e finalmente 0,3% tinham título $\geq 1:1024$. Portanto, 36% dos pacientes tinham título $\geq 1:128$, e 18% tinham título $\geq 1:256$.

Nenhum paciente com título “positivo” tinha história de provável infecção por *Legionella*; tampouco havia diferenças entre os grupos com ou sem títulos elevados, em relação a sintomas nos 30 dias anteriores à coleta do soro. Nenhum dos pacientes com título positivo tinha história de infecção respiratória prévia compatível com legionelose, nem pelos seus prontuários médicos. Os pesquisadores consideraram improvável que os pacientes com título elevado representassem casos recentes de infecção por *Legionella*.

A definição de caso provável de pneumonia por *L pneumophila* do CDC, incluía quadro clínico compatível associado a título único $\geq 1:256$. Nesses pacientes observados, o título $\geq 1:256$ ocorreu em 18% dos pacientes. Esses seriam considerados, equivocadamente, pacientes com pneumonia por *Legionella* pela definição do CDC, se tivessem apresentado sintomas de infecção respiratória compatíveis com pneumonia recente. A conclusão desse estudo foi que, no estado de Minnesota, havia alta prevalência de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 na população, (indicando que a exposição à bactéria é mais comum do que se pensava), refletindo a ocorrência de infecção subclínica pela bactéria (Nichol *et al.*, 1991).

No Brasil, temos um inquérito sorológico realizado entre doadores de sangue e trabalhadores em unidades de terapia intensiva, que não apresentavam sintomas na ocasião do estudo. Foi empregada a técnica de imunofluorescência indireta usando antígenos polivalentes de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 4, preparados por formalinização, pelo laboratório industrial americano “Zeus”. De 120 doadores do banco de sangue, o teste foi positivo em apenas 2,5%;

enquanto dos 93 funcionários de unidades de terapia intensiva de 3 hospitais da cidade de São Paulo, o teste foi positivo em 15%. Nesse último grupo, 9,6% foram positivos numa diluição abaixo de 1:64, enquanto somente 1 paciente (1,1%) foi positivo numa diluição de 1:128. Esse indivíduo não apresentava sintomas, nem história de doença respiratória com febre, no ano precedente. Se formos calcular a prevalência de anticorpos positivos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 4, nos 213 indivíduos testados, essa foi de 6,5%, que significa a prevalência fora de epidemia (Veronesi *et al.*, 1984). Em outro levantamento sorológico realizado em São Paulo, em 150 doadores de banco de sangue, somente 2 pacientes tiveram anticorpos positivos a *L pneumophila* sorogrupo 1, respectivamente nas diluições 1:64 e 1:128 (Mazieri & Godoy, 1993).

Na América do Sul, há poucos dados sobre a prevalência da infecção por *Legionella*. Em 1993, foi feito um estudo de soroprevalência de anticorpo, por imunofluorescência, a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, pelo *kit* produzido pelo laboratório industrial americano “Organon Tecnika”, em 100 pessoas sadias no Chile. Foi adotado como ponto de corte o título de 1:64, e a prevalência de soropositividade foi 5%. Não foram observados títulos iguais ou maiores a 1:128 (Lobos *et al.*, 1993).

Há vários modos de transmissão de *Legionella*: aerossolização, aspiração, e instilação direta nos pulmões durante procedimentos com manipulação do trato respiratório - como entubação, que se constitui em fator de risco. A transmissão pessoa-pessoa, porém, como ocorre na infecção por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*, não ocorre (Nguyen & Yu, 1991).

No surto de febre de Pontiac de 1968 (Kaufman *et al.*, 1981), houve fortes evidências de que uma central de ar condicionado disseminou a bactéria, presente em aerossóis produzidos por um condensador ambiental, pois cobaios expostos ao ar nesses mesmos locais apresentaram *L pneumophila* em seus pulmões.

Os surtos nosocomiais foram inicialmente atribuídos às centrais de ar condicionado dos hospitais; e a partir de 1982, quando se constatou que a água canalizada podia ser fonte da bactéria, essa também foi responsabilizada pela transmissão da doença, em alguns surtos hospitalares. Tanques de água dos hospitais, numa temperatura inferior a 60°C, podem ser colonizados com *L pneumophila*, que se dissemina pela água potável, sendo transmitida para o homem por aspiração. Equipamento respiratório como nebulizadores, umidificadores, e também outros equipamentos para cuidados respiratórios, como ambu e ventiladores de pressão positiva intermitente (IPPB), têm sido responsabilizados por legionelose, pela simples lavagem de seus componentes com água de torneira contaminada (Yu & Vergis, 1998).

Estudo prospectivo em pacientes submetidos a cirurgia por câncer de cabeça e pescoço mostrou que 30% das pneumonias no pós operatório foram causadas por *Legionella* (Johnson *et al.*, 1985) - todos esses pacientes tiveram prejuízo dos seus reflexos protetores, alterados pela cirurgia dos tumores de orofaringe, favorecendo aspiração. Além disso, eram fumantes pesados, o que se constitui em fator de risco para Legionelose também.

A maioria dos surtos de pneumonia por *Legionella*, desde 1976, têm sido associados à exposição a aerossóis contendo a bactéria, produzidos por centrais de ar condicionado, condensadores, piscinas de hidromassagem, chuveiros, máquina vaporizadora, fonte de água decorativa, e equipamento respiratório (Fiore *et al.*, 1998). Apesar desses relatos, alguns autores questionaram a inalação de aerossóis contaminados como modo de transmissão, particularmente os produzidos pelas centrais de ar condicionado (Muder *et al.*, 1993; Yu, 1993; Yu & Vergis, 1998). Esses autores argumentaram que, quando estudos de simulação foram conduzidos, observou-se que somente uma pequena quantidade de *Legionella* se veiculava por aerossóis, e mesmo assim, somente por curtos períodos. Além disso, demonstraram que os estudos prospectivos realizados não conseguiram mostrar uma associação epidemiológica entre exposição a chuveiros e doença (Yu *et al.*, 1982).

Porém, a comprovação de que as centrais de ar condicionado produzem aerossóis, que são inalados pelo homem, levando a pneumonia por *Legionella*, finalmente foi obtida por alguns pesquisadores do CDC de Atlanta, na investigação de um surto de doença dos Legionários. Esse surto ocorreu em 1995, num condado de 17 000 habitantes do estado da Pensilvânia, servido por um único hospital. Houve 22 pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, a qual foi isolada das centrais de ar condicionado do hospital, e de amostras de ar colhidas no topo dos telhados, mas não foi isolada da água potável dos hospitais, ou das centrais de ar condicionado da comunidade. Todos os isolamentos obtidos do meio ambiente foram iguais aos 5 isolamentos obtidos dos pacientes, ao serem analisados por anticorpos monoclonais, PCR e subtipagem por eletroforese. Houve uma associação significativa entre contrair pneumonia e freqüentar o hospital, ou ter estado numa vizinhança de até 300 metros do mesmo (Fiore *et al.*, 1998).

Outros pesquisadores também confirmaram a presença de *Legionella pneumophila* sorogrupo 6 em aerossóis produzidos por uma central de ar condicionado de uma indústria japonesa, presente também nas amostras de água. As amostras de ar foram colhidas no meio ambiente externo, cerca da central de ar condicionado. Houve comprovação, por PCR, de que ambas as cepas obtidas eram a mesma (Ishimatsu *et al.*, 2001).

Dos 3524 casos comunicados ao CDC de Atlanta entre 1980-89 (Marston *et al.*, 1994), o número de culturas em que somente uma espécie foi identificada somou 953 isolamentos, enquanto em 305 isolamentos não foi identificada a espécie, e em 64 pacientes mais de uma espécie foi identificada. Das 953 culturas em que só uma espécie foi identificada, *Legionella pneumophila* contribuiu para 90,7% dos casos, enquanto *L micdadei* contribuiu para 3,4%, *L. longbeachae* para 2,4% e as outras espécies para menos de 2% dos casos.

Dos 602 isolamentos de *L.pneumophila*, o sorogrupo 1 contribuiu para 82,1%, enquanto os outros sorogrupos foram menos freqüentes; do total de 691 isolamentos cuja espécie foi identificada, *L pneumophila* sorogrupo 1 contribuiu para 71,5% dos isolamentos, constituindo-se assim a espécie e sorogrupo mais freqüentemente causadora de pneumonia. *L pneumophila* sorogrupo 1 pode ser classificada em vários subtipos por métodos moleculares, incluindo anticorpos monoclonais. Seus subtipos diferem em virulência.

Depois de sua descoberta, em 1977, foi relacionada com epidemias de curta duração ocorrendo em hotéis e hospitais. Vários estudos demonstraram posteriormente que a espécie *Legionella* é causa relativamente comum de pneumonia adquirida na comunidade, ocorrendo esporadicamente (Marrie *et al.*, 1989; Ruf *et al.*, 1989; Fang *et al.*, 1990; Marston *et al.*, 1994; Fiore & Butler, 1998); e de pneumonias nosocomiais, ocorrendo de um modo endêmico (Yu & Vergis, 1998).

Os fatores de risco mais importantes são tabagismo, doença pulmonar crônica, uso de medicamentos imunossupressores (corticóides e medicações para evitar a rejeição de transplante). Receptores de transplante têm alto risco de contrair infecção por *Legionella.*, geralmente ocorrendo depois de algumas semanas do transplante, e pode estar associada a rejeição e aumento das drogas imunossupressoras.

Há relatos de manifestações extrapulmonares, bacteremia e abscesso pulmonar em pacientes com AIDS, incomuns em pacientes não imunossuprimidos (Yu & Vergis, 1998). Conforme alguns autores, porém, pacientes com AIDS não têm alto risco de contrair infecção por *Legionella* (Muder & Yu, 2001).

Fatores de risco para contrair pneumonia adquirida na comunidade por *Legionella* incluem idade avançada, tabagismo, doença pulmonar crônica, imunossupressão, e doenças crônicas. Legionelose tem sido diagnosticada em crianças, tanto imunocompetentes como imunossuprimidas (Muder & Yu, 2001).

Fatores de risco para contrair pneumonia nosocomial por *Legionella* são intubação orotraqueal, anestesia geral, uso de tubo nasogástrico, e proximidade com fonte produtora de

aerossóis contaminados; pacientes imunossuprimidos, como receptores de transplantes e pacientes em corticoterapia, são os que têm maior risco (Fiore & Butler, 1998).

1.7.2 Síndromes clínicas da infecção por *Legionella*. A doença dos Legionários: patologia e apresentação radiológica

As manifestações clínicas da infecção por *Legionella* compreendem duas síndromes principais, dependendo provavelmente de fatores como a virulência do inóculo, do modo de transmissão e da virulência do hospedeiro: 1ª) a febre de Pontiac e 2ª) a doença dos Legionários (ou pneumonia por *Legionella*).

Legionelose extrapulmonar é rara, havendo relatos de miocardite, pericardite, síndrome pós-cardiotomia, e endocardite de válvula protética pela bactéria. A disseminação aparentemente ocorre por bacteremia. A maioria dos casos relatados foram infecções nosocomiais. Como a maioria desses pacientes não apresentaram pneumonia, a porta de entrada dessas infecções provavelmente foi a esternotomia ou o local de inserção do dreno mediastinal (Nelson *et al.*, 1985; Tompkins *et al.*, 1988; Lowry & Tompkins, 1993).

A febre de Pontiac é uma doença aguda autolimitada, assim chamada por ter sido identificada pela primeira vez por um surto epidêmico ocorrido em Pontiac, Michigan (EUA), em 1968, causado por *L pneumophila* sorogrupo 1. A bactéria não foi isolada na ocasião, e o diagnóstico foi feito por sorologia mostrando soroconversão. A fonte foi o ar condicionado central que distribuiu pela tubulação a bactéria, presente em aerossóis produzidos por um condensador ambiental (Glick *et al.*, 1978).

Posteriormente outros surtos foram detectados: em 1973, na Virgínia, causado por *L pneumophila*, cuja fonte foi um dispositivo de ar comprimido usado para limpar uma máquina (Fraser *et al.*, 1979); em 1981, num hotel em Vermont (EUA), causado por *L pneumophila* sorogrupo 6, cuja fonte foi uma piscina de hidromassagem em um “spa” (Spitalny *et al.*, 1984); no mesmo ano, ocorreu um surto em Ontário (Canadá) em que 347 pessoas adquiriram infecção por *L feeleii* em uma instalação industrial de automóveis, cuja fonte foi uma solução aquosa usada para resfriamento térmico (Herwaldt *et al.*, 1984); em Michigan, em 1982, por *L pneumophila* sorogrupo 6, novamente a fonte foi uma piscina de hidromassagem (Mangione *et al.*, 1985); em 1984, em Nova Iorque, e em 1986, em Gloucester (Inglaterra), ambas por *L pneumophila* sorogrupo 1, as fontes foram torres de resfriamento de água (Friedman *et al.*, 1987; Hunt *et al.*, 1991); em 1988, em um hotel da Escócia, a infecção foi causada por *L micdadei*, isolada de uma piscina de hidromassagem (Goldberg *et al.*, 1989); em Vermont (1991) e no Colorado (1992), respectivamente, por *L pneumophila* e *L pneumophila* sorogrupo

6, as fontes foram novamente piscinas de hidromassagem (Miller *et al.*, 1993; Thomas *et al.*, 1993). Nesses surtos, o modo de transmissão da infecção foi creditado a contaminação por aerossóis.

A febre de Pontiac tem um período curto de incubação, de 1 a 2 dias, após exposição à fonte ambiental. Os sintomas mais freqüentes são mal-estar, fadiga e mialgias, que ocorrem em 97% dos pacientes. Febre e chiado no peito ocorrem em cerca de 80% a 90 % dos pacientes, cefaléia em 80% dos casos. Tosse não produtiva foi observada em 30% a 60% dos casos; dor torácica ou sensação de aperto no peito, artralgias, náuseas, dor abdominal e diarreia ocorrem em menos de 50% dos casos. Não há sinais radiológicos de pneumonia, e pode haver uma leucocitose com predomínio de neutrófilos. A doença é autolimitada, com cura ocorrendo em mais ou menos 1 semana, sem seqüelas. O diagnóstico é feito pela soroconversão e o tratamento é primariamente sintomático (WHO, 1990; Yu & Vergis, 1998).

A doença dos Legionários tem um período de incubação de 2 a 10 dias, apresentando-se como uma pneumonia com quadro agudo, com consolidação alveolar, semelhante à pneumocócica; ou como uma pneumonia atípica, isto é, com instalação gradual de sintomas como mal estar, mialgias, cefaléia, tosse não-produtiva que lembram o início de um quadro de gripe, porém sem coriza. Febre alta é um achado universal, geralmente excedendo 40°C. A tosse inicialmente é leve, em paroxismos, sem expectoração (ou essa é mínima). Pode haver dor pleurítica e falta de ar. O início do quadro, porém, pode ser abrupto, especialmente em pacientes imunossuprimidos. O paciente pode estar toxemiado, prostrado, com alteração aguda do estado mental e hipoxemia, necessitando internação em unidade de cuidados intensivos.

Sintomas gastrointestinais ocorrem entre 13% a 54 % dos casos, como náusea, vômitos, dor abdominal e principalmente diarreia, geralmente aquosa. Ao exame clínico inicialmente pode haver estertores roncantes e crepitantes, ou sinais de derrame pleural. À medida que a doença progride, ficam mais evidentes os sinais de consolidação ao exame do aparelho respiratório. Hipotensão tem sido observada em cerca de 17% dos casos de PAC por *Legionella*. Hiponatremia (sódio sérico ≤ 130 mEq/L) parece ser um achado significativamente associado à pneumonia por *Legionella* (Miller, 1982).

São achados não específicos a elevação das enzimas hepáticas e creatinina, fósforo sérico diminuído, elevação da CPK, leucocitose à custa de polimorfonucleares, trombocitopenia e hematúria. Há relatos de quadros de coagulação intravascular disseminada, glomerulonefrite, rabdomiólise, neuropatia e insuficiência hepática em associação com a doença, porém não são considerados específicos para pneumonia causada por *Legionella* (Yu & Vergis, 1998).

A pneumonia por *Legionella* deve ser suspeitada sempre que ocorrer uma ou mais das seguintes situações: 1º) o escarro à coloração de Gram apresenta numerosos neutrófilos, porém não se visualiza bactérias, ou essas são raras, principalmente na ausência de antibioticoterapia prévia; 2º) há falha terapêutica com o uso de antibióticos beta-lactâmicos e/ou aminoglicosídeos; 3º) a febre excede 40°C; 4º) há hiponatremia; 5º) a água potável esteve ou está contaminada por *Legionella*.

Lieberman *et al.*, (1996), com o objetivo de caracterizar as PAC causadas por *Legionella* diagnosticaram 56 pacientes com PAC causada por essa bactéria dentre 346 pacientes, internados em um hospital de Israel, no ano de 1991. Os resultados das comparações realizadas entre os pacientes com infecção por *Legionella* e os pacientes com outras etiologias evidenciaram que não houve nenhuma característica clínica, epidemiológica, laboratorial, ou radiográfica, que pudesse distinguir entre os dois grupos de pneumonias. Três pacientes não tratados com macrolídeos foram a óbito, enquanto 9 pacientes, tratados com beta-lactâmicos, recuperaram-se completamente. Os pesquisadores concordam que o tratamento com eritromicina é importante para reduzir a mortalidade, porém, em número significativo de casos a legionelose parece ser uma doença auto-limitada.

Pneumococo e *Legionella* foram as etiologias mais frequentes entre os pacientes com PAC que necessitaram internação em CTI, ocorrendo, respectivamente, em 29,0% e 26,3% dos pacientes que se apresentaram em serviço de emergência por PAC (Sopena *et al.*, 1999).

A doença dos Legionários, apesar de ser uma pneumonia de maior morbidade e mortalidade, foi incluída no grupo das pneumonias atípicas, com as pneumonias causadas por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, devido a algumas semelhanças: 1º) à coloração de Gram não se visualiza bactérias, nem elas crescem nos meios de cultura usuais; 2º) a tosse geralmente é improdutiva, não sendo frequente a produção de escarro purulento; 3ª) responde também às tetraciclinas, macrolídeos e quinolonas e não responde aos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos.

Na anatomia patológica, a apresentação mais comum é a de uma broncopneumonia, a qual, em espécimes de autópsia, é extensa e confluenta. Ocasionalmente, o padrão lembra o de uma pneumonia alveolar. Formação de abscessos macroscópicos foi relatada em cerca de 25% dos casos. Os espaços aéreos alveolares à microscopia são preenchidos, quase uniformemente, com uma mistura de leucócitos polimorfonucleares, hemácias, macrófagos, fibrina e debris necróticos. Pneumonia organizante e fibrose intersticial são observadas em pacientes com infecção lentamente resolutive.

Em estudo de necrópsias realizadas em 17 de 20 pacientes que foram a óbito por infecção nosocomial por *Legionella*, na maioria dos casos foi visto broncopneumonia com padrão confluyente à anatomia patológica; menos freqüentemente, pneumonia lobar. A apresentação histológica da infecção aguda foi uma exsudação intraalveolar extensa de macrófagos e neutrófilos, em proporções variadas, eritrócitos e fibrina; apareceram áreas de necrose por coagulação do parênquima pulmonar e espessamento de septos por edema. Nos 3 pacientes que foram a óbito por outras causas, mas que tiveram cura da pneumonia, havia pneumonia em organização, revelando um aspecto broncopneumônico (Hernandez *et al.*, 1980).

Os organismos são melhor vistos, à anatomia patológica, pela coloração da prata (de Gimenez ou Dieterle). O método mais confiável de identificar a bactéria é por coloração imunohistoquímica dos tecidos, ou por imunofluorescência direta das secreções ou dos tecidos.

A apresentação radiológica da pneumonia por *Legionella* é de uma pneumonia alveolar, que no início é periférica e sublobar, semelhante à pneumocócica (Fraser, 1999). A área de consolidação pode aumentar até ocupar um lobo inteiro, ou pode envolver lobos contíguos ipsilaterais (Dietrich *et al.*, 1978; Kirby *et al.*, 1980; Kroboth *et al.*, 1983; Pedro Botet *et al.*, 1995).

A progressão da pneumonia é usualmente rápida, e o lobo inteiro pode ser acometido em 3 a 4 dias, apesar de antibioticoterapia adequada, fato raramente observado na pneumonia pneumocócica. Em vários estudos observou-se uma tendência de atraso na melhora radiológica quando comparada com a melhora clínica (Kirby *et al.*, 1979 e 1980).

Há uma tendência de envolvimento bilateral à medida que a doença progride. Em uma série de 24 pacientes, a pneumonia era unilateral em 68% dos pacientes, inicialmente; em 10 dias, já era bilateral em 65% dos pacientes (Dietrich *et al.*, 1978). Em outras séries, que somam 100 pacientes, 50% dos pacientes tiveram consolidação bilateral no curso da doença; derrame pleural ocorreu na fase aguda da doença entre 35% a 63% dos casos (Kirby *et al.*, 1980; Kroboth *et al.*, 1983). Já para outro autor (Domingo *et al.*, 1991), que examinou 71 pacientes com pneumonia nosocomial por *Legionella* (em uso de eritromicina precocemente), a pneumonia foi unilateral em 75% dos casos e multilobar em 50%.

Em pacientes imunossuprimidos, têm sido freqüentemente relatados nódulos, formação de abscessos e cavitação; essa última, relatada em pacientes em corticoterapia (Ebright *et al.*, 1993) e em transplantados renais (Gombert *et al.*, 1984), costuma ocorrer

numa média de 4 a 14 dias após o início da infecção, apesar de antibioticoterapia adequada (Moore *et al.*, 1984).

A resolução radiológica da pneumonia por *Legionella* tende a ser mais demorada do que a resolução das pneumonias bacterianas em geral, e em cerca de 12 semanas, 50% dos exames radiológicos do tórax ainda mostram alterações da pneumonia em regressão, como atelectasias, cicatrizes e espessamento pleural (Domingo *et al.*, 1991), apesar de cura clínica.

A extensão das anormalidades radiológicas não tem relação com a gravidade clínica da pneumonia, nem com sua evolução. Em um estudo realizado, correlacionou-se significativamente com a quantidade de bactérias no escarro, examinado por imunofluorescência direta (Lowry & Tompkins, 1993).

Estudo prospectivo detectou 43 pacientes com PAC por *Legionella*, que internaram nos EUA, entre 1990 e 1992 (Tan *et al.*, 2000). Em metade dos casos houve aumento da pneumonia, ao RX de tórax na primeira semana, apesar de antibioticoterapia apropriada. A melhora radiológica foi observada, na maioria dos 37 pacientes que fizeram radiografias seriadas, após 6 dias de tratamento; e em 5 pacientes, não houve melhora até o 14º dia. Houve 6 pacientes, que curaram a sua pneumonia radiologicamente, usando somente beta-lactâmicos: 3 tiveram resolução dos infiltrados radiológicos na primeira semana, enquanto nos demais essa ocorreu após 7 dias. Um paciente tinha somente derrame pleural à admissão, no 3º dia de internação apresentou uma cavidade com nível líquido (quando então iniciou antibiótico para *Legionella*), e após 7 dias a cavidade não era mais visualizada ao RX de tórax.

Foi observado derrame pleural à admissão em 23% dos pacientes, porém surgiu durante a internação em vários casos, sendo observado em 63% dos pacientes após a alta hospitalar. Na maioria dos pacientes o derrame era pequeno, traduzindo-se pelo borramento do seio costofrênico. Os padrões radiológicos foram broncopneumonia em 33 casos (76,7%) e pneumonia lobar em 7 pacientes (16,3%); não houve diagnóstico de pneumonia intersticial. Ao longo da internação, com a piora radiológica, apresentada predominantemente na 1ª semana, 28% dos pacientes apresentavam um padrão de pneumonia lobar, pelo aumento da consolidação inicial.

Inicialmente os RX de tórax de 3 pacientes foram interpretados como não tendo pneumonia: o 1º, paciente de 70 anos de idade, mostrou somente derrame pleural, mas no 3º dia de internação apresentou infiltrações pulmonares confluentes e uma cavidade, com nível líquido; o 2º foi interpretado como manifestações radiológicas de DPOC, porém veio a apresentar cultura positiva e antígeno urinário positivos para *Legionella pneumophila*

sorogrupo 1; e o 3º foi interpretado inicialmente como congestão pulmonar secundária a insuficiência cardíaca.

Do total, 26 pacientes (60,5%) apresentaram acometimento de somente um lobo; em 12 pacientes (28%), o acometimento foi multilobar, dos quais 7 apresentaram pneumonia bilateral. O acometimento dos lobos inferiores ocorreu em 32 pacientes (74,4%). Pneumonia no LSD ocorreu em 11 pacientes, enquanto ocorreu em 5 pacientes no LSE, exceto na língua. Um paciente teve infiltração perihilar, que poupava a periferia pulmonar. Adenopatias hilares ou mediastinais não foram encontradas.

Os autores afirmam que o RX de tórax não deve ser usado para diferenciar as pneumonias causadas por *Legionella spp*, devido à inespecificidade de seus achados, tampouco para guiar a antibioticoterapia. O RX de tórax é recomendado para confirmar o diagnóstico de pneumonia e monitorar a progressão da doença (Tan *et al.*, 2000).

1.7.3 Incidência da PAC por Legionella

A pneumonia por Legionella é subestimada na maioria dos levantamentos realizados em PAC (Fang *et al.*, 1990; Bates *et al.*, 1992; Antella *et al.*, 1993; Bartlett & Mundy, 1995; Bohte *et al.*, 1995).

Em estudos prospectivos de pneumonias adquiridas na comunidade, sua incidência varia de 1% a 16%, com uma média de 5%, enquanto nos estudos de pneumonias nosocomiais, varia entre 10% a 50% das pneumonias nosocomiais em hospitais com sistema de distribuição de água contaminado por *Legionella* (Yu & Vergis, 1998).

Nos anos 80, houve vários relatos de surtos em hospitais, enquanto que nos 90 foram relatados casos esporádicos. O CDC mantém desde 1977 um registro de casos de legionelose comunicados pelos médicos e hospitais americanos, com base em um formulário, onde constam as informações sobre o caso clínico e os testes laboratoriais. Foram analisados 3524 casos de legionelose dentre 5257 relatados entre 1980 e 1989, os quais foram confirmados por RX de tórax compatível com pneumonia, e um ou mais dos seguintes critérios: identificação da bactéria por imunofluorescência direta, cultura, aumento de 4 vezes no título sérico de anticorpos no mínimo até 1:128, ou detecção de antígeno urinário. Entre 1980 e 1989, 23% dos casos comunicados ao CDC de Atlanta foram de pneumonia nosocomial, cuja mortalidade foi de 40% - o dobro da mortalidade da PAC por *Legionella*. Com base nesse levantamento passivo, foi estimado 17 000 a 23 000 casos anuais de pneumonia por *Legionella* em pacientes hospitalizados nos EUA (Marston *et al.*, 1994).

Em 1997 foi publicado o estudo populacional de PAC em 2776 pacientes hospitalizados, realizado por grupo do CDC, em dois condados americanos, no ano de 1991 (Marston *et al.*, 1997). Nesse estudo, testes sorológicos foram realizados em 1923 pacientes, dos quais somente 1215 pacientes tiveram soro de fase aguda e convalescente; nos restantes 708 pacientes foi possível dispor ou do soro da fase aguda ou da fase convalescente somente. Amostras de urina foram testadas para o antígeno de *L pneumophila* sorogrupo 1 em 1752 pacientes. Foram obtidos 47 casos de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 com critério definitivo, que consistiu em aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos para 1:128 ou mais; isolamento da bactéria por cultura; ou antígeno urinário positivo. Houve um critério de possível infecção por *Legionella*, que consistiu no título único de anticorpos para *L pneumophila* sorogrupo 1 de 1:1024 ou mais, em soro de fase aguda ou convalescente. Como resultado desse critério, se obteve mais 16 casos, somando 63 casos de infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1- os quais, ajustados para a população não testada para essa bactéria, resultou numa estimativa de 73 casos anuais de pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1. Finalmente, quando esses números foram projetados para a população dos EUA, somando os critérios "definitivo" (47 casos) e "possível" (16 casos), obtiveram 63 casos de infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1, que, projetados para a população americana, resultaria numa incidência de pneumonia por *Legionella* entre 8 000 a 18 000 casos anuais para cada 100 000 habitantes. Esse número fica abaixo da incidência calculada pelo levantamento passivo do CDC, e reflete, provavelmente, diferenças na incidência da doença entre os vários estados americanos – mesmo que sejam excluídos os estados da Califórnia e de Connecticut, onde a comunicação de casos não é obrigatória.

Legionella em Israel é uma causa comum de PAC, na maioria fazendo parte de infecções mistas. Lieberman *et al.*, (1997), estudando prospectivamente 346 pacientes internados por PAC num hospital que serve a uma população de 300 000 habitantes ao sul de Israel, detectaram 56 casos anuais de PAC por *Legionella* entre 1991-1992. Comparando-se com os hospitais dos dois condados americanos onde foi realizado o estudo populacional de PAC (Marston *et al.*, 1997), observa-se que foram detectados apenas mais 7 casos nos EUA, apesar de incluir vários hospitais que atendem a uma área geográfica americana com uma população de 1 000 386 habitantes, ou seja, três vezes maior que a área populacional de Israel. Os pesquisadores israelenses usaram testes sorológicos para detectar várias espécies de *Legionella*, ao contrário dos americanos, o que talvez explique, pelo menos parcialmente, sua maior incidência de infecção por *Legionella*.

Também na Espanha, a prevalência de PAC por *Legionella* parece elevada: Sopena *et al.* (1998) identificaram 48 pacientes com PAC por *Legionella* dentre 392 pacientes com diagnóstico de PAC que compareceram a um serviço de emergência de somente um hospital na cidade de Barcelona, que possui 600 leitos, durante 1 ano e 10 meses de estudo. Se calcularmos a incidência anual de PAC por *Legionella* somente nesse hospital, essa seria de 26 casos anuais, correspondendo a 12,5% de todos os casos, o que nos parece bem maior que a incidência anual de PAC por *Legionella* nos EUA (63 casos anuais, em vários hospitais que servem a uma população americana de mais de 1000 000 de pessoas, em dois condados em que foi realizado esse estudo).

Estudo multicêntrico internacional identificou PAC causadas por *Legionella species* em 508 pacientes por cultura, em que predominou *Legionella pneumophila*, representando 91,5% de todos os isolamentos. O sorogrupo 1 constituiu 84,2% dos isolamentos, e os sorogrupos 2 a 13 contribuiu para 7,4%. As outras espécies isoladas: *L longbeachae* (3,9%), *L bozemanii* (2,4%), *L micdadei*, *L dumoffii*, *L feeleei*, *L wadsworthii*, e *L anisa* combinadas, somaram 2,2% dos isolamentos. Foi constatado que *L longbeachae* constituiu 30,5% dos isolamentos na Austrália e Nova Zelândia (Yu *et al.*, 2002a).

No Brasil, o primeiro caso de PAC hospitalizado, atribuído a *Legionella*, foi publicado em 1985 (Pereira e Silva, 1985). Infelizmente, o título da fase aguda foi realizado em um laboratório americano, e não titulado. A informação é que teve valor abaixo de 1:128, o qual foi considerado negativo. A titulação da fase convalescente, após 3 semanas, foi 1:256. Não só não foi demonstrado laboratorialmente soroconversão, como não sabemos para que espécie de *Legionella* foi realizado o teste de imunofluorescência indireta. O paciente apresentou um quadro radiológico com escavação, com hemoptise, que não costuma ocorrer na pneumonia por *Legionella* em paciente imunocompetente; a elevação das provas hepáticas foi mínima, e também a febre somente cessou no 12º dia de uso de eritromicina, o que evidencia má resposta clínica. Além disso, não fica claro se a segunda amostra de soro foi processada no mesmo laboratório, ou se foram usados dois laboratórios americanos para confirmar os valores obtidos, o que dificulta ainda mais a interpretação de caso positivo para *Legionella*.

O segundo caso brasileiro foi publicado no ano seguinte (Porto *et al.*, 1986), quando as amostras de soro foram enviadas ao CDC de Atlanta, obtendo resultados de imunofluorescência no soro positivo nas diluições de 1:128 e 1:512, havendo, assim, aumento do título sérico a *L pneumophila* de 2 vezes entre a fase aguda e a convalescente. O quadro clínico, laboratorial e a resposta favorável, com melhora clínica após a introdução da

eritromicina, e alta após 6 dias de internação, favorecem o diagnóstico de pneumonia por *Legionella*.

Em 1989 foi publicado o primeiro caso de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 confirmado por cultura no Brasil, com titulação de anticorpos séricos por imunofluorescência, realizado com antígeno inativado pelo calor, fornecido pelo CDC de Atlanta. Os resultados da sorologia foram 1:128 na 1ª semana, 1:1024 na 2ª semana, 1:4096 na 3ª semana e 1:8192 na 6ª semana (Pereira Gomes *et al.*, 1989). Outros casos foram diagnosticados por imunofluorescência direta do lavado brônquico (Zamboni *et al.*, 1991); por imunofluorescência indireta (Levy *et al.*, 1992); por imunofluorescência direta em fragmento de pulmão à necrópsia, no “CDC” de Atlanta (Meira *et al.*, 1993); por imunofluorescência indireta (Henn *et al.*, 1995).

Foi realizado um levantamento de pneumonias por *Legionella pneumophila* entre 1983-1989, com a apresentação de 10 casos de pneumonia (Neves, 1989), dos quais apenas 4 casos tiveram critério sorológico diagnóstico de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1: um paciente teve soroconversão e os demais tiveram título de fase convalescente \geq a 1:1024 sem apresentar aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos a *Legionella pneumophila*. Naquela ocasião, não havia teste comercialmente disponível para a testagem do antígeno urinário, o que também dificultou o diagnóstico.

Foram realizados dois estudos em uma unidade de transplante renal do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; o primeiro, entre 1989-1990 detectou 8 pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (Levin *et al.*, 1991); e o segundo examinou 70 pacientes transplantados renais com pneumonia, internados no Hospital de Clínicas da FMUSP entre 1988-1993, por imunofluorescência indireta, conforme técnica descrita em Pereira Gomes *et al.* (1989), obtendo 18 pacientes com aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos ou título único \geq 1:256 para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (25,7%). Concomitantemente, foi isolada *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 do sistema de ar condicionado do hospital, e, em seguida, foram adotados procedimentos de descontaminação dos reservatórios de água e do aquecedor elétrico de água, que foram repetidos devido ao surgimento de novos casos (Mazieri *et al.*, 1994). Foi resolvido o problema com a colocação de chuveiros elétricos em cada banheiro da unidade de transplantados (Levin *et al.*, 1995). Nessa ocasião, foi demonstrada a ocorrência de *Legionella species* em água coletada em residências, prédios públicos e também de indústrias, pelo exame de 69 amostras cultivadas em Agar BCYE. Seis amostras apresentaram um total de 19

colônias, sendo 11 colônias de *Legionella pneumophila* sorogrupo 6 e uma colônia de *Legionella bozemanii* (Pellizari & Martins, 1995).

Em 1993, Mazieri & Godoy, publicaram, em São Paulo, estudo sobre a pesquisa de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, por sorologia e cultura, em 4 grupos de pacientes: 1º) 100 pacientes com pneumonia, atendidos no serviço de emergência do Hospital Universitário da USP (HU-USP), no período de janeiro a dezembro de 1987; 2º) 100 pacientes com pneumonia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), do seu serviço de Pronto Socorro e da unidade de transplante renal, no período de janeiro de 1988 a agosto de 1990; 3º) 150 indivíduos, doadores do banco de sangue do HC-FMUSP; 4º) 28 trabalhadores da unidade de terapia intensiva: médicos, enfermeiras, atendentes e serventes. Foram coletadas amostras de escarro, secreção traqueal, lavado brônquico ou biópsia, para cultura e imunofluorescência direta. Os reagentes para exame foram obtidos com o CDC de Atlanta. As amostras de soro foram colhidas na 1ª e 3ª semana após o início dos sintomas, e a técnica de imunofluorescência indireta foi realizada para anticorpos IgG, IgA e IgM. Os critérios para o diagnóstico de pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1 foram: aumento de 4 vezes entre o soro da fase aguda e convalescente, ou cultura positiva. Os pacientes que tinham somente uma amostra de soro, mesmo acima de 1:256, foram considerados como infecção pregressa. Os resultados obtidos foram:

- a) 1º grupo: não houve cultura positiva; somente 3 pacientes tiveram anticorpos detectáveis pela imunofluorescência, porém, nenhum teve critério diagnóstico para pneumonia por *Legionella*, configurando somente “infecção pregressa” (título sérico $\geq 1:256$).
- b) 3º grupo, dos doadores de sangue: houve 1 indivíduo com anticorpos na diluição 1:64 e outro na diluição 1:128
- c) 4º grupo, dos trabalhadores em UTI: houve somente 2 indivíduos com anticorpos positivos, respectivamente nas diluições 1:64 e 1:128
- d) 2º grupo: houve 2 culturas positivas para *L pneumophila* sorogrupo 1 (de aspirado traqueal e de tecido pulmonar); 2 amostras de escarro, 1 amostra de lavado brônquico e 1 amostra de líquido pleural, foram positivas à imunofluorescência direta para *L pneumophila* sorogrupo 1.

Neste grupo houve 9 pacientes classificados como infecção atual por *Legionella*, por soroconversão ou cultura, e 7 pacientes com infecção “pregressa”, os quais tiveram somente uma amostra de soro para titulação de anticorpos - desses, um tinha título sérico de 1:512, enquanto quatro tiveram 1:1024,, um teve 1:2048 e o último, 1:4096.

Dos 100 pacientes do 2º grupo, 9 pacientes foram classificados como tendo infecção “atual” e 7 como infecção “pregressa” por *Legionella*. A classificação infecção “pregressa” por *Legionella* nos parece incorreta, pois são títulos muito altos de anticorpos, que devem refletir infecção atual. A partir de 1997, um título único de 1:1024 ou mais é adotado por pesquisadores do CDC como critério de possível infecção atual por *Legionella* (Marston *et al.*, 1997; Fiore *et al.*, 1998). De acordo com esses critérios, 15 pacientes de Mazieri & Godoy (1993) teriam infecção atual por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1.

Dos 16 casos desses autores, 10 eram pacientes hospitalizados, sendo 9 pacientes da unidade de transplante renal. Os demais 6 pacientes eram portadores de PAC. Esses casos clínicos foram coletados num período de 2 anos e 7 meses de estudo, não sendo uma coleta de pacientes consecutivos - o que não configura um resultado de incidência anual da doença. De qualquer forma, o mérito desse trabalho foi realizar a técnica de imunofluorescência indireta a *L pneumophila* sorogrupo 1 no nosso país, com antígenos cedidos pelo CDC de Atlanta; a obtenção de culturas positivas para a bactéria, além da realização do teste de imunofluorescência direta.

Em 2000, foi publicado um estudo sobre a etiologia das PAC, em 69 pacientes tratados ambulatorialmente, que constatou que 50% dos pacientes tiveram infecção por agentes atípicos; foi diagnosticado pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em 4 pacientes (6%), por título único $\geq 1:256$, ou por aumento de quatro vezes entre os títulos da fase aguda e convalescente – não revelando, porém, quais foram os resultados obtidos pela sorologia em cada um dos quatro pacientes (Rocha *et al.*, 2000).

Estudo de 42 pacientes consecutivos hospitalizados pelo período de um ano com PAC, em Belo Horizonte, entre 1998-99, identificou 2 pacientes com pneumonia por *Legionella*, usando um teste de imunofluorescência direta no lavado brônquico e no escarro de 8 pacientes com PAC grave internada em UTI. Como não utilizou esse teste, nem outro teste específico para *Legionella* sistematicamente, em todos os pacientes, não se obteve uma incidência anual de pneumonias por *Legionella* (Corrêa *et al.*, 2001).

1.7.4 O diagnóstico laboratorial da pneumonia por *Legionella*

1.7.4.1 O diagnóstico microbiológico

O diagnóstico microbiológico da infecção por *Legionella* é complexo, pois a cultura do escarro é de difícil execução, tem uma sensibilidade de somente 40% a 50%, enquanto para as hemoculturas essa alcança no máximo 20%. Ela é o padrão-ouro, e a obtenção de

espécimes sem contaminação da orofaringe é crucial para o isolamento de *Legionella pneumophila*. Alguns autores postulam que sensibilidade da cultura no escarro pode chegar até 70% em laboratório de referência, empregando-se múltiplos meios seletivos e usando tratamento prévio com ácido (Nguyen & Yu, 1991). A sensibilidade da cultura é a mesma para o escarro e para o lavado brônquico, porém é um pouco maior no lavado broncoalveolar. Se há derrame pleural, deve-se realizar cultura também no líquido do derrame. Foi detectado no líquido do derrame positividade ao teste do antígeno urinário em um caso (Oliverio *et al.*, 1991).

A visualização da bactéria em esfregaço direto das secreções é difícil, pois, quando realizada a coloração de Gram, geralmente aparecem numerosos leucócitos com poucos ou nenhum organismo: essa leitura aponta para agente atípico como vírus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella*.

Secreções estéreis como aspirado trans-traqueal, biópsia pulmonar, líquido pleural, podem mostrar pequenos bacilos arredondados Gram-negativos, pleomórficos. A coloração de Gimenez revela bem o microorganismo, e é tão rápida de executar quanto o Gram, porém não é rotina no processamento do escarro nos laboratórios. *L. micdadei* pode apresentar uma ácido-resistência, embora fraca, à coloração de Ziehl-Neelsen; pode ser também identificada à coloração de Giemsa modificada. A coloração para a prata, tanto a técnica de Dieterle quanto a de Warthin-Starry, permite a visualização da *Legionella* em tecidos fixados na parafina, porém essas também não são técnicas de rotina (Nguyen & Yu, 1991).

Se considerarmos que, dos 3254 casos comunicados ao CDC entre 1980-89, apenas 37,5% foram confirmados por cultura, a sensibilidade real da cultura ainda é muito baixa. Se formos estimar a sensibilidade da cultura no escarro em pacientes com PAC, usando a sorologia como padrão-ouro, fica abaixo de 10% (Bates *et al.*, 1992; Mundy *et al.*, 1995; Sopena *et al.*, 1998). A sensibilidade da cultura no sangue é ainda mais baixa, oscilando entre zero a 6% (Fang *et al.*, 1990; Bates *et al.*, 1992; Lieberman *et al.*, 1996).

1.7.4.2 A técnica da imunofluorescência direta (DFA)

A imunofluorescência direta nas secreções respiratórias é um método rápido de diagnóstico, mas precisa ser realizado por pessoa experiente. Sua sensibilidade depende de um grande número de bactérias no espécime clínico. Sendo negativa, não exclui a doença.

Os reagentes de anticorpo fluorescente para *Legionella pneumophila* são mais específicos do que aqueles para as outras espécies de *Legionella*. O reagente de anticorpo monoclonal para 8 sorogrupos de *L. pneumophila* é tecnicamente superior ao reagente

policlonal (Genetic System, Seattle, EUA), o qual, se positivo deve ser confirmado posteriormente por um reagente monoclonal, para confirmar o diagnóstico (Edelstein, 1993).

A especificidade da imunofluorescência direta no escarro foi de 99% a 100%, enquanto sua sensibilidade oscilou entre 33% a 68% em alguns estudos (Waterer *et al.*, 2001). Comparada com a sorologia, sua sensibilidade foi de 47% em 40 casos de infecção por *L pneumophila* (Zuravleff *et al.*, 1983); foi de 50% em 16 casos comprovados (Fang *et al.*, 1990). Porém, em dois estudos com a maior séries relatadas de pneumonia por *Legionella*, essa técnica não foi utilizada (Plouffe *et al.*, 1995; Lieberman *et al.*, 1996).

Pelos critérios da OMS (WHO, 1990), a imunofluorescência direta positiva ainda é critério de “possível” infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1. Porém, desde 1996, consta como critério definitivo nas definições de caso do CDC (1997).

1.7.4.3 O diagnóstico sorológico: histórico e estado atual do tema

Em janeiro de 1977, *Legionella pneumophila* foi isolada em cultura de saco vitelino de ovo embrionado, inoculado com homogeneizados de baço de cobaias, que tinham sido infectados com fragmentos de pulmão de pacientes falecidos na epidemia da Filadélfia (Fraser *et al.*, 1977). Usando essa bactéria como antígeno, foi desenvolvido um teste de fluorescência de anticorpos no soro, o que permitiu a detecção de anticorpos a *Legionella pneumophila* no soro dos pacientes (McDade *et al.*, 1977)

O diagnóstico da infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, pela dosagem de anticorpos séricos, pode ser realizado por imunofluorescência indireta, ou por enzima-imunoensaio. São métodos comparáveis, cuja especificidade é estimada entre 99% a 99,6% para o diagnóstico da infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1. A sensibilidade e a especificidade do teste de detecção de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupo 1 foi estimada em respectivamente 99% e 78% por Wilkinson *et al.* (1981). A sensibilidade da soroconversão para o diagnóstico da infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1, usando imunofluorescência (qualquer que seja o modo de preparo do antígeno), foi documentada entre 70% e 80%, usando-se a cultura como padrão-ouro. Sensibilidade similar foi encontrada para a microaglutinação (Edelstein, 1993). A microaglutinação, utilizada inicialmente, hoje é uma técnica raramente realizada.

Estudos sorológicos para *L pneumophila* sorogrupos 1 a 4 obtiveram sensibilidade de 75% comparados com cultura e 80% comparados com qualquer outro dos testes diagnósticos (Edelstein *et al.*, 1980).

A sensibilidade da sorologia, porém, é diferente quando se usa título único de anticorpos para o diagnóstico. A soroprevalência de títulos positivos varia, conforme o antígeno utilizado; se for o antígeno preparado com formalina, a soroprevalência de título positivo na diluição de 1:16 nas populações oscila entre 1% a 3%; se o antígeno utilizado é o preparado com calor, a prevalência na população de um título positivo na diluição de 1:128 oscila de 1% até 36% - o que sugere que o antígeno formalinado dá um resultado mais confiável. Não foram realizados estudos suficientes comparando os dois métodos de preparo do antígeno, que pudessem concluir sobre a maior antigenicidade ou superioridade de qualquer um deles para o diagnóstico das infecções por *Legionella* (Edelstein, 1993).

Como cerca de 25% a 40% dos pacientes apresentam títulos de anticorpos séricos elevados na 1ª semana de doença, a primeira dosagem de anticorpos é geralmente feita nessa ocasião; a coleta de soro da fase convalescente é realizada entre 4 a 12 semanas depois da primeira coleta. É necessário dosar IgG e IgM, pois alguns pacientes jamais desenvolvem IgG (Nguyen & Yu, 1991; Stout & Yu, 1997; Yu, comunicação pessoal, 1999).

O diagnóstico sorológico da infecção por *Legionella* exige um aumento de 4 vezes no título sérico de anticorpos entre a fase aguda e a convalescente para 1:128; esse critério foi baseado na observação de que 97 de 111 pacientes (87%) com pneumonia na epidemia da Filadélfia, em 1976, tiveram título sérico de anticorpos $\geq 1:128$, pelo menos 3 semanas depois do estabelecimento da doença (McDade *et al.*, 1977).

Alguns autores postularam que um título único de anticorpos $\geq 1:256$ é incomum na maioria das populações; quando acompanhado de um quadro clínico compatível ou evidência epidemiológica poderia indicar infecção recente por *Legionella* (Cordes & Fraser, 1980).

Wilkinson *et al.*, (1983), examinando 444 amostras de soro de pacientes com suspeita de legionelose pelo teste de imunofluorescência, para determinar a prevalência de anticorpos a várias espécies, encontraram que 15% das amostras tiveram conversão para $\geq 1:128$ contra um ou mais antígenos; obtiveram título único $\geq 1:256$ contra uma ou mais espécies em 12% dos 184 soros de pacientes sem legionelose (controles normais), o que levou esses autores a afirmar que somente soroconversão para $\geq 1:128$ deve ser indicativa de infecção recente por *Legionella*. Ainda afirmaram que títulos séricos detectáveis podem permanecer por meses ou anos após a resolução da doença, e talvez até mesmo após simples exposição ambiental à bactéria (Wilkinson *et al.*, 1983).

O CDC, baseado em estudos que haviam demonstrado que um título de fase convalescente $\geq 1:256$ diferenciou casos do surto dos não casos (Wilkinson *et al.*, 1981),

propôs que os pacientes com quadro clínico compatível e soro único com título $\geq 1:256$, deveriam ser considerados como tendo provável pneumonia por *Legionella* (CDC, 1990). Desde então, o achado de título único de anticorpos séricos $\geq 1:256$, vem sendo utilizado como critério presuntivo, mesmo sendo reconhecido que títulos elevados podem permanecer por meses após a cura da doença, tornando difícil a distinção entre doença passada e atual.

A definição de caso com diagnóstico certeza de pneumonia por *Legionella* foi feita pela OMS (WHO, 1990): paciente com infecção respiratória aguda com sinais focais de pneumonia ao exame clínico ou evidência radiológica de pneumonia associado a um ou ambos dos seguintes critérios:

1. Isolamento de *Legionella* em cultura de secreções respiratórias, tecido pulmonar ou sangue;
2. Aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em soro de fase aguda e convalescente por imunofluorescência indireta ou microaglutinação

A definição de caso com diagnóstico presuntivo para *Legionella* incluía:

1. Aumento de 4 vezes no título sérico a outras espécies de *Legionella* que não *L. pneumophila* sorogrupo 1 ($\geq 1:128$), usando um teste local sorológico validado é considerada como diagnóstico sugestivo, dependente de avaliação internacional.
2. A detecção de antígeno específico para *Legionella* em secreções respiratórias ou urina; ou imunofluorescência direta de anticorpos (DFA) nas secreções respiratórias ou tecido pulmonar, usando reagentes de anticorpos monoclonais, é considerada como diagnóstico sugestivo.

Não há menção de critério diagnóstico utilizando título único de anticorpos na definição da OMS (WHO, 1990):

Foi realizado um levantamento epidemiológico de anticorpos a *L. pneumophila* sorogrupos 1 a 6 entre pacientes ambulatoriais sem infecção aguda. Foi coletada somente uma amostra de soro de 396 pacientes, e examinado por imunofluorescência contra os antígenos formalinizados de *L. pneumophila* sorogrupos 1 a 6. Desses, 143 pacientes (36,1%) tiveram soropositividade $\geq 1:128$, e 71 pacientes (18%) tiveram título único $\geq 1:256$, indicando alta porcentagem de pacientes com soropositividade na população. A conclusão dos pesquisadores foi de que o uso de título único $\geq 1:256$, apesar de ser usado como indicativo de “provável” infecção atual por *Legionella*, deveria ser interpretado com cuidado – pois provavelmente

refletiria somente a ocorrência de infecção subclínica por *L. pneumophila* nas populações (Nichol *et al.*, 1991).

Outro estudo (Plouffe *et al.*, 1995), veio contrariar o diagnóstico da pneumonia por *Legionella* através de título único de anticorpos $\geq 1:256$, demonstrando que esse título na fase aguda da doença não discriminou pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila*: houve 37 casos de pacientes que não tiveram infecção por *L. pneumophila*, com título único de anticorpos da fase convalescente $\geq 1:256$.

O título isolado da fase aguda $\geq 1:256$ ocorreu em apenas 7 (10,3%) dos 68 casos definitivos de infecção por *L. pneumophilla*, enquanto que no grupo cuja etiologia não foi por *L. pneumophilla*, ocorreu em 39 pacientes (6,1%; $p= 0, 29$). O valor preditivo positivo do título de fase aguda ≥ 256 foi apenas 15%. Nos 61 casos remanescentes o título da fase aguda foi $\leq 1:256$.

Nesse mesmo estudo os títulos da fase convalescente foram ≥ 256 (65%) , em 44 dos 68 casos de infecção comprovada por *L. pneumophila* e em apenas 2 casos não houve soroconversão.

Além disso, houve 37 casos de pacientes sem infecção por *L. pneumophilla*, que tiveram título único de anticorpos da fase convalescente $\geq 1:256$, o que indica que título único de fase convalescente, pelo menos nesse valor, não deve ser utilizado como critério diagnóstico nem mesmo presuntivo.

O valor preditivo positivo do título de anticorpos ≥ 256 da fase convalescente, independente do título obtido na fase aguda foi 54%. Porém, nenhum dos pacientes do grupo cuja etiologia não foi *L. pneumophila* (636 pacientes) teve título sérico da fase convalescente ≥ 256 associado a aumento de 4 vezes entre soros pareados. Portanto, os autores concluem que o critério para diagnosticar infecção definitiva por *L. pneumophila* deve ser a elevação de 4 vezes entre soros pareados, independentemente dos níveis dos títulos – devido ao fato de que em 24 pacientes (35,3%) dos 68 com infecção definitiva por *L. pneumophila*, os títulos da fase aguda e da fase convalescente foram menores que 1:256, porém houve aumento de 4 vezes entre ambos.

Em vista disso, os autores (Plouffe *et al.*, 1995) propõem que seja eliminado como critério diagnóstico mesmo presuntivo para legionelose a obtenção de título único de anticorpos $\geq 1:256$ quando fora de epidemias, pois a prevalência de títulos séricos a *Legionella pneumophila* varia em diferentes populações – e um título único elevado pode ser resultado de somente infecção passada pela bactéria.

A definição de caso de pneumonia por *Legionella pneumophila* adotada pelo CDC a partir de 1996 foi modificada, passando a incluir como critérios definitivos a antígenoúria positiva ou a imunofluorescência direta positiva em secreções respiratórias, tecido pulmonar ou líquido pleural. Excluiu uso de título único como critério de “provável” pneumonia por *Legionella pneumophila*, justificando falta de especificidade (CDC, 1997).

Apesar disso, alguns autores afirmam que um título único de 1:128 em um paciente com pneumonia é considerado diagnóstico presuntivo de infecção por *Legionella pneumophila*; e que um título único de 1:256 é considerado critério diagnóstico de certeza (Yu & Vergis, 1998). Porém, a partir desse estudo de Plouffe *et al.* (1995), a maioria dos autores vêm utilizando um título mais alto (1:1024), mesmo assim, como critério diagnóstico de possível pneumonia por *Legionella* (Marston *et al.*, 1997; Fiore *et al.*, 1998).

Num trabalho de levantamento epidemiológico dos casos de legionelose comunicados ao CDC de Atlanta entre 1980-89, o diagnóstico de pneumonia por *Legionella* foi confirmado em 3254 pacientes por critérios clínicos e laboratoriais: por aumento de 4 vezes no título sorológico de anticorpos para no mínimo 1:128 em 1574 pacientes, por cultura em 1322 pacientes; por imunofluorescência direta do escarro em 1047 pacientes; por detecção do antígeno urinário em 99. Em 469 pacientes mais de um teste foi positivo para a infecção (Marston *et al.*, 1994).

Marston *et al.* (1997), em estudo de 2776 casos de PAC hospitalizados em 1991, obtiveram 47 casos de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 com critério definitivo, que consistiu em aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos para 1:128 ou mais; isolamento da bactéria por cultura; ou antígeno urinário positivo. Nesse estudo, testes sorológicos foram realizados em 1923 pacientes, dos quais somente 1215 pacientes tiveram soro de fase aguda e convalescente; nos restantes 708 pacientes foi possível dispor ou do soro da fase aguda ou da fase convalescente somente. Os autores adotaram um título sérico único (de fase aguda ou convalescente) $\geq 1:1024$ para definir “possível” infecção por *L pneumophila*. Somando os critérios “definitivo” (47 casos) e “possível” (16 casos), obtiveram 63 casos de infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1, que, projetados para a população americana, resultaria numa incidência de pneumonia por *Legionella* entre 8 000 a 18 000 casos anuais para cada 100 000 habitantes. Se tivessem adotado um título mais baixo como critério de “possível” infecção, por exemplo, um título $\geq 1:256$, a estimativa da incidência anual subiria para 54.9 / 100 000 habitantes.

Lieberman *et al.* (1997) obtiveram a identificação do agente causal em 279 de 346 pacientes com PAC que internaram em Israel, numa porcentagem de 80,6%. Não foi realizado

teste de antígeno urinar, nem cultura do escarro para identificação das bactérias. Foram usados somente a cultura do sangue ou do líquido pleural e testes sorológicos nos pacientes cultura-negativos para a detecção de anticorpos à pneumolisina do pneumococo e à mistura de 23 polissacarídeos capsulares presentes na vacina a partir de imunocomplexos precipitados e dissolvidos (Leinonen *et al.*, 1990; Holloway *et al.*, 1993); para a detecção de anticorpos para *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, e testes sorológicos para detecção de *Legionella spp*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Os testes sorológicos foram realizados em todas as 654 amostras de soro (da fase aguda e da fase convalescente).

As infecções mistas ocorreram em 133 dos 279 pacientes em que foi identificada a etiologia (47,7%). *Legionella* foi identificada em 56 pacientes (16,2%). Cepas de *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 10, *L longbeachae* sorogrupos 1 e 2, *L bozamanii* sorogrupos 1 e 2, *L feeleii*, *L wadsworthi*, *L jordanis*, *L oakirdgensis*, *L dumoffii*, *L gormanii*, e *L micdadei*, foram formalinizadas e utilizadas como antígenos. Foram então dosados os anticorpos IgG e IgM para todas essas espécies e sorogrupos de *Legionella* no soro dos pacientes, pelo teste de microimunofluorescência indireta no soro. Foi considerado diagnóstico definitivo o aumento de 4 vezes no título sérico de anticorpos IgG ou título único de IgM $\geq 1:64$.

Examinando os 56 casos de pneumonia em que *Legionella species* foram agente causal único (21 casos) ou participaram de infecções mistas (35 casos, 62,5%). *L pneumophila* sorogrupo 1 contribuiu para 67,9% das infecções por *Legionella*, enquanto o sorogrupo 3 contribuiu para 8,9%, o grupo 4 para 1,8%, o grupo 6 para 7,1%, *L micdadei* para 7,1%, *L jordanii* para 5,4%, *L dumoffii* para 1,8%. Comparando-se a população examinada com a de estudos prévios, via-se que a população de Israel era relativamente jovem (média de idade 49,3 anos; desvio padrão de 19, 5; oscilando entre 17 a 94 anos); tinha relativamente pouca co-morbidade: 27% eram tabagistas, 33% dos pacientes tinha uma ou mais doenças crônicas; 3,5% eram imunossuprimidos e 4,6% tinham neoplasia não pulmonar.

O diagnóstico sorológico da infecção por *Legionella*, anteriormente restrito aos laboratórios de referência, tornou-se um método acessível aos laboratórios clínicos após a disponibilização de *kits* comerciais para a dosagem de anticorpos séricos. A maioria dos laboratórios norte-americanos fazem o preparo do antígeno utilizando bactérias em meios de cultivo de placa, posteriormente inativado-as pelo calor. Os europeus cultivam as bactérias em saco vitelino de ovo embrionado, posteriormente utilizando a formalina para inativá-las. Essa última técnica de preparo do antígeno foi testada em muito maior escala com o objetivo de definir sua sensibilidade para o diagnóstico do que a primeira (Edelstein, 1993).

Os *kits* comerciais disponíveis são preparados com antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 somente, ou contendo antígenos de *Legionella pneumophila* sorogrupos 1, 2, 3, 4, ou contendo antígenos de sorogrupos 1 a 6, chamados *kits* polivalentes. Os *kits* de imunofluorescência, de procedência norte-americana ou européia, fazem a detecção qualitativa de anticorpos séricos por conjugados mistos de IgG, IgM e IgA, ou somente IgG ou somente IgM. Os testes ELISA fazem a detecção quantitativa de anticorpos séricos a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 por conjugados compostos (IgG, IgM, IgA), realizando-se a leitura em espectrofotômetros, com o que se obtém valores quantitativos de anticorpos; também podem ser de procedência norte-americana ou européia.

As técnicas sorológicas para *L pneumophila* de outros sorogrupos e outras espécies, ainda necessitam ser desenvolvidas e validadas em populações, para se estabelecer critérios de soroconversão e de soroprevalência nas populações. Para o diagnóstico da infecção pelas outras espécies, a sorologia não é recomendada, sendo necessário seu isolamento por cultura (Edelstein, 1993).

A orientação de realizar o diagnóstico de infecção por espécies não *Legionella pneumophila*, somente por isolamento pela cultura, e não por sorologia (WHO, 1990), tem sido recentemente contestada por vários pesquisadores, devido à baixa sensibilidade dos métodos de cultura convencionais para o isolamento do gênero. Lieberman *et al.* (1997) realizaram um estudo de PAC hospitalizadas em Israel, somente por técnicas sorológicas e cultura do sangue ou do líquido pleural; não foi utilizada cultura do escarro. A sorologia foi realizada para várias espécies de *Legionella*, pelo teste de microimunofluorescência no soro, e dosados IgG e IgM. Foi considerado diagnóstico definitivo a soroconversão ou título único de IgM $\geq 1:64$. Obtiveram 56 casos de pneumonia por *Legionella*, entre 346 pacientes examinados, sendo, na maioria (62,5%), infecções mistas. As outras espécies, identificadas em 15% dos pacientes, foram *L micdadei*, *L jordanii* e *L dumoffii*.

Recentemente, McNally *et al.* (2000), somente por sorologia, examinaram 99 pacientes com PAC de etiologia ignorada, que tinham cultura e sorologia negativa para *L pneumophila*, obtendo 14 pacientes com soroconversão para outras espécies de *Legionella*: *L bozemanii*, *L anisa*, e LLAP (LLAP-1, LLAP-6, LLAP-9, LLAP-10 e *Sarcobium lyticum*).

Mais recentemente, ainda, outros pesquisadores diagnosticaram infecções por LLAP em pacientes com PAC, somente por imunofluorescência indireta, concluindo que essas bactérias podem ser causa isolada de pneumonia, mas ocorrem usualmente como copatógenos (Marrie *et al.*, 2001).

1.7.4.4 A detecção do antígeno urinário: histórico e estado atual do tema

Em muitos processos infecciosos sistêmicos, antígenos solúveis, ou suas partículas, são excretados na urina, mesmo com baixa concentração de antígenos circulantes. Já havia sido demonstrado a presença de antígenos de pneumococo e *H influenzae* por um teste ELISA na urina por Coonrod (1983).

Logo após a epidemia da Filadélfia, foi demonstrado que havia antígenos de *Legionella* na urina de pacientes com pneumonia por *Legionella*, por um teste ELISA, utilizando um conjugado imunoreagente com peroxidase e anticorpos policlonais de coelho (Tilton, 1979); os pacientes que não tinham pneumonia por *Legionella* eram negativos para esse teste. Berdal *et al.* (1979) detectaram por enzima imunoensaio, na urina de cobaias, o mesmo antígeno bacteriano da *Legionella* que haviam inoculado intraperitonealmente; detectaram também esse antígeno na urina de 3 pacientes que haviam participado da Convenção da Legião Americana na Filadélfia em 1976.

Kohler *et al.* (1981) desenvolveram um teste de radioimunoensaio para o diagnóstico do antígeno urinário a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (cepa *Philadelphia*, fornecido pelo CDC de Atlanta), o qual utilizou IgG anti-*Legionella* radioiodada; o teste foi positivo, nas urinas colhidas nos 2 primeiros dias de administração de eritromicina, em todos os 9 pacientes com infecção comprovada por *L. pneumophila* sorogrupo 1 (por cultura e/ou DFA positivo nas secreções ou tecido pulmonar); e negativo em todos os outros 241 pacientes. Concentrando a urina por evaporação e filtração, calcularam que o antígeno teria um peso molecular entre 8 000 e 10 000 (Kohler *et al.*, 1981).

Em 1982, Sathapatayavongs *et al.* relataram um teste ELISA para o diagnóstico do antígeno urinário, comparando-o com o teste já desenvolvido de radioimunoensaio, concluindo que eram equivalentes em sensibilidade e especificidade, com a vantagem de que o teste ELISA não necessitava de equipamento para leitura de radioimunoensaio. Dos 17 casos comprovados por cultura, 16 (93%) foram positivos por ambos testes. Nessa ocasião, urinas do grupo-controle, de pacientes com infecção por pneumococo, *Pseudomonas aeruginosa* (bacteremia) e infecção urinária por *Proteus mirabilis* foram positivas ao teste; porém, após colocadas em banho-maria por 5 minutos, tornaram-se negativas, enquanto as urinas dos pacientes com legionelose permaneceram positivas, mesmo após aquecimento.

Kohler & Wheat (1982) compararam os resultados da imunofluorescência direta e do RIE na urina de 34 pacientes com legionelose confirmada por cultura positiva ou sorologia, e em 185 controles. Ao todo, 76% dos pacientes com legionelose tiveram teste de RIE positivo (93% dos pacientes cultura-positivos e 63% dos pacientes confirmados por sorologia); 71%

dos pacientes tiveram imunofluorescência direta positiva e nenhum dos pacientes do grupo controle foi positivo.

Pelo menos 80% dos pacientes com infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1 excretam níveis detectáveis de antígeno na urina durante o curso de sua doença (Kohler & Sathapatayavongs, 1983). Como a produção de antisoros policlonais para a detecção de antígenos de *Legionella* na urina era um processo complexo e dispendioso, vários pesquisadores tentaram desenvolver anticorpos monoclonais à bactéria, que pudessem servir como um reagente uniforme de baixo custo para o diagnóstico. Vários pesquisadores desenvolveram anticorpos monoclonais contra *L pneumophila* sorogrupo 1. Bibb *et al.* (1984) demonstraram em 3 pacientes com infecção confirmada pela bactéria, que o antígeno a *L pneumophila* sorogrupo 1 tinha uma concentração no soro de 30 a 100 vezes menor do que na urina coletada no mesmo dia, usando teste ELISA com anticorpo monoclonal. Também esse teste foi negativo para o grupo controle, que consistia de paciente com infecção por *L micdadei*, *L pneumophila* sorogrupo 6 e outros pacientes com pneumonia de etiologia indeterminada.

Kohler *et al.* (1984), examinando a excreção do antígeno na urina de 100 pacientes com pneumonia por *Legionella*, constataram que o antígeno foi detectável na urina já nos 3 primeiros dias de doença em 14 pacientes; em 33 pacientes do 4º ao 7º dia; em 25 pacientes do 8º ao 14º dia, e em 11 pacientes depois do 14º dia. A excreção de antígeno na urina persistiu por 42 dias ou mais depois de iniciado o tratamento pelo menos em 15 pacientes, sendo que em um caso permaneceu detectável por 326 dias. Na opinião desses pesquisadores, o motivo para essa excreção continuada, apesar de cura clínica da doença, seria a natureza do antígeno, que, como polissacarídeo microbiano, seria degradado muito lentamente pelos tecidos dos mamíferos, a exemplo do que ocorre em outras infecções. Os autores lembram que, por sua excreção prolongada, o achado de antígeno positivo na urina, em paciente que teve recentemente pneumonia por *Legionella*, poderia criar problema ao diagnóstico etiológico de pneumonia posteriormente adquirida. Nesse estudo o teste de radioimunoensaio ou enzimaímunoensaio para detecção do antígeno de *L pneumophila* sorogrupo 1 obtiveram sensibilidade de 88,0%.

Em 1985, Kohler *et al.* investigaram o uso do RIA para a detecção dos antígenos urinários de *L pneumophila* sorogrupo 4, usando um conjugado imunoreagente de fosfatase alcalina com anticorpo policlonal de IgG anti-*Legionella* de coelhos. Testaram urina de 7 pacientes com infecção comprovada por *L pneumophila* sorogrupo 4; de 55 pacientes com infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1 comprovada por cultura ou imunofluorescência

direta; e de 2 pacientes com *L pneumophila* cepa Leiden. Obtiveram positividade no teste de RIA em 26 das 55 urinas de pacientes com *L pneumophila* sorogrupo 1, em 4 dos 7 pacientes com infecção por *L pneumophila* sorogrupo 4, e em 2 pacientes com infecção pela cepa de Leiden; porém foi negativo em todos os pacientes do grupo controle, que tinham infecção comprovada por outras bactérias. Descreveram a mesma reação cruzada quando se aplicou o teste de antigenúria aos *antígenos* do sorogrupo 1. Concluíram, assim, que havia reatividade cruzada entre os antígenos a *L pneumophila* sorogrupo 4 e sorogrupo 1 e também entre as cepas de Leiden, conferindo positividade ao teste do antígeno urinário, seja aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupo 1 ou ao sorogrupo 4. Porém, observaram que os títulos mais elevados de antígeno nas urinas dos pacientes infectados por *L pneumophila* sorogrupo 4, ocorriam quando se aplicava o teste de antigenúria ao sorogrupo 4; e os títulos mais altos de antígeno ao sorogrupo 1, nas urinas dos pacientes infectados pelo sorogrupo 1, ocorriam quando se aplicava o teste de antigenúria ao sorogrupo 1. Isso demonstrava que, apesar de haver alguma reatividade cruzada, os antígenos dessas bactérias não eram idênticos (Kohler *et al.*, 1985).

Williams & Featherstone (1988), estudando a excreção de antígeno na urina, por teste ELISA, e a formação de anticorpos por método de imunofluorescência indireta, em 32 cobaias infectadas por inalação de *Legionella*, observaram que o antígeno foi detectado na urina de 1,7 dias a 4 dias após a exposição à bactéria, mantendo-se detectável até 17 dias nas cobaias que sobreviveram (16 cobaias); concluíram que consistia num método precoce de diagnóstico, pois a detecção de anticorpos séricos levou de 7 a 10 dias nos pacientes que sobreviveram mas não foram detectados nas cobaias que morreram por infecção aguda, após 3 dias. A sensibilidade da imunofluorescência indireta no soro foi zero nessas cobaias, enquanto que a sensibilidade do teste de antigenúria foi 100%.

Kohler *et al.* (1988) também investigaram dois anticorpos monoclonais como reagentes substitutivos dos anticorpos policlonais de coelho no teste ELISA – que foram comparados com um teste de RIE de anticorpos IgG policlonais de coelho – demonstrando que esse último foi 4 a 16 vezes mais sensível que o teste de anticorpos monoclonais.

Em 1988, Aguero-Rosenfeld & Edelstein testaram o radioimunoensaio DuPont (Du Pont Co., EUA), que posteriormente passou a ser produzido por BINAX, (Portland, ME, EUA), em 422 amostras de urina. Havia mais de uma amostra de urina de 23 pacientes com pneumonia por *Legionella* comprovada por cultura, dos quais 14 pacientes tiveram infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1, enquanto os restantes 9 pacientes tiveram infecção por outros sorogrupos ou espécies de *Legionella*; as restantes 364 amostras de urina eram de pacientes com outras infecções. Um paciente cuja urina foi inicialmente negativa, depois de

concentrada, revelou-se positiva. As urinas de pacientes com pneumonia comprovada por *Legionella* estavam conservadas no freezer a -20°C , por um período de 4 a 10 anos. Obtiveram uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 93%. Como o valor preditivo positivo do teste fora 100%, consideraram um teste definitivo para o diagnóstico da doença, independente de sua prevalência.

Ruf *et al.* (1989) realizaram um estudo de incidência de pneumonias por *Legionella* em um hospital geral, excluindo pacientes com tuberculose ou pneumonias secundárias a carcinoma brônquico. Foram incluídas pneumonias nosocomiais por *Legionella*. Foram realizados cultura, imunofluorescência direta nas secreções e nos tecidos, imunofluorescência indireta no soro a antígenos de *L pneumophila* sorogrupo 1, *L micdadei* e *L dumoffii* e teste de antigenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1 por radioimunoensaio, por técnica já descrita (Kohler *et al.*, 1981). Houve 28 pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, dos quais apenas 16 foram testados para antigenúria, com uma sensibilidade de 87,5%, enquanto a soroconversão teve uma sensibilidade de 42,9%. Em 7 pacientes o antígeno urinário foi o único teste positivo para *Legionella*, e não teria sido diagnosticada a etiologia da pneumonia, se não tivesse sido aplicado. Houve alta mortalidade por pneumonia por *Legionella* (42,8%), que subiu para 75,0% naqueles pacientes que não receberam eritromicina.

Esses mesmos autores (Ruf *et al.*, 1990) realizaram novo estudo prospectivo de 3 anos de duração com a aplicação do antígeno urinário para *Legionella pneumophilla* sorogrupo 1 para o diagnóstico da pneumonia por *Legionella*, entre janeiro de 1984 a dezembro de 1986. Investigaram 1243 casos de pneumonia, dos quais 684 eram pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) e 559 eram pneumonias nosocomiais. Legionelose foi encontrada em 4,5% do total: 56 casos. *L. pneumophila* contribuiu para 55 (98%) dos 56 casos *L. pneumophila* sorogrupo 1 ocorreu em 45 (80%) dos casos, sorogrupos 4 e 6 ocorreram cada um em 4 casos (7%); sorogrupo 5 em 2 casos (4%). A sensibilidade dos testes realizados foram: sorologia 36% (positiva se título único 1:256 ou aumento de 4 vezes entre soros pareados); DFA 22%; cultura 11%; e finalmente para o antígeno urinário foram positivos em 32 (80%) dos 40 pacientes testados. Foi o único teste positivo em 13 pacientes e foi positivo em 88% dos casos de pneumonia causadas por *L. pneumophila* sorogrupo 1 (Ruf *et al.*, 1990).

Quanto ao teste usado por esses autores para a detecção do antígeno urinário, as técnicas usadas foram descritas anteriormente (Kohler *et al.*, 1984). Em 1984 foi usado o radioimunoensaio (RIA), e em 1985 foi também utilizado o teste ELISA concomitantemente, até setembro. A partir de então, foi realizado somente o ELISA. As amostras que só tinham

sido testadas por RIA, foram também testadas por ELISA mais tarde, e observou-se que o ELISA se mostrou mais sensível - foi positivo em 32 casos em amostras de urina não concentradas, enquanto que o RIA em 2 amostras de urina só positivou depois de elas terem sido concentradas. Para assegurar a especificidade do teste positivo nos 13 casos em que havia positividade somente pelo antígeno urinário, foi repetido o teste ELISA depois de as amostras de urina serem colocadas em banho maria por 15 minutos.

A sensibilidade do antígeno urinário nos pacientes que tiveram positividade por outro teste qualquer foi 79% (15/19). A sensibilidade nos casos comprovados por cultura foi 86% (6/7); idem a sensibilidade nos casos comprovados por sorologia (6/7). Entre os casos fatais em que *L. pneumophila* foi demonstrada no tecido pulmonar por histologia, a sensibilidade do antígeno urinário foi 70% (7/10).

Em todos os casos de antígeno urinário (exceto 1), a primeira amostra de urina foi positiva. Em 21 casos, foi detectada na 1ª semana de doença, e em 11 casos na 2ª semana. Dos 24 pacientes que fizeram análises seriadas de urina, 23 tiveram mais de uma amostra positiva. Em 16 de 24 casos, o antígeno ainda era detectado na última amostra examinada, e em 8 pacientes cessou a detecção durante a hospitalização. O mais longo intervalo de depois do início dos sintomas em que as amostras foram positivas nos 24 pacientes foi 1ª semana (1 caso) a 2ª semana (1 caso); a 3ª semana (7 casos); a 4ª semana (8 casos); a 5ª semana (5 casos); a 6ª semana (1 caso) e a 10ª semana (1 caso). Dos 40 pacientes com pneumonia por *Legionella*, 8 tiveram antígeno urinário negativo, em mais de uma coleta - dos quais 4 tinham *L. pneumophila* sorogrupo 1 e as 4 restantes estavam infectadas por outros sorogrupos. Os autores consideraram a positividade do antígeno urinário nos pacientes que só tiveram esse teste positivo para *Legionella*, critério suficiente para o diagnóstico etiológico definitivo da pneumonia (Ruf *et al.*, 1990).

Birtles *et al.* (1990), na Inglaterra, também avaliaram um teste ELISA que utilizava anticorpos monoclonais para a detecção de antígenos urinários a *L. pneumophila* sorogrupo 1, em urinas de 120 pacientes com legionelose, confirmadas por cultura ou sorologia, 47 pacientes com pneumonia sem etiologia e 80 pacientes com outras infecções; obtiveram uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 77%, que aumentava para 86% se a urina era coletada na primeira semana após o início dos sintomas, caindo para 64% se fosse coletada depois.

Houve algumas tentativas de desenvolver testes para detecção do antígeno urinário de *Leginella* por técnica de aglutinação: por hemaglutinação ou aglutinação reversa passiva, que se mostraram tecnicamente menos reprodutíveis, e, portanto, mais difíceis de serem

uniformizadas para o diagnóstico, comparativamente ao teste ELISA já em uso. Sathapatayavongs *et al.* (1983) e Leland & Kohler (1991), ao examinar testes de aglutinação ao látex, para o diagnóstico do antígeno urinário a *Legionella*, observaram que, por sua menor especificidade e sensibilidade, não havia vantagem sobre os testes de RIE e ELISA.

Num trabalho de levantamento epidemiológico dos casos de legionelose comunicados ao CDC de Atlanta entre 1980-89 (Marston *et al.*, 1994), o diagnóstico de pneumonia por *Legionella* foi confirmado em 3254 pacientes por critérios clínicos e laboratoriais: aumento de 4 vezes no título sorológico de anticorpos em 1574 pacientes, cultura em 1322 pacientes, imunofluorescência direta do escarro em 1047 pacientes, detecção do antígeno urinário em 99. Não foi relatado, porém, em quantos pacientes foi realizada cada uma dessas técnicas, o que impede de avaliar a sensibilidade de cada uma delas. Foram identificados como fatores de risco para contrair legionelose: idade maior que 50 anos, raça negra, tabagismo, diabete, cancer (particularmente neoplasia hematológica ou cancer de pulmão), doença renal terminal, ou AIDS.

Ramirez & Summersgil (1994) relataram a realização de teste de antigenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1 pelo RIE (Binax) em 1519 espécimes de urina de pacientes suspeitos de pneumonia por *Legionella* e enviados ao laboratório entre janeiro de 1991 e setembro de 1992. Dessas, 14 urinas foram positivas. Quando selecionados os 549 pacientes que tinham escarro e urina para exame, foi observado que 6 pacientes tinham somente antigenúria positiva; 3 tinham somente imunofluorescência direta no escarro positiva e 2 pacientes tinham os ambos exames positivos, acrescidos de cultura do escarro positiva. Os autores enfatizam que o teste de antigenúria foi o que obteve maior rendimento, se comparado aos outros testes. Os autores propõem, nesse estudo, a utilização desse conjunto de testes por oferecer maior sensibilidade para o diagnóstico das infecções por *Legionella*.

Alguns pesquisadores (Dominguez *et al.*, 1996), para esclarecer se a sensibilidade do teste de radioimunoensaio era maior em urinas concentradas, examinaram 41 amostras de urina de pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* confirmadas por cultura ou soroconversão; examinaram também outras 71 amostras de urina de pacientes sem diagnóstico de legionelose. Utilizando um filtro, que consiste em uma membrana permeável que deixa passar somente água e solutos com peso molecular menor de 15 000, filtraram 5 ml de cada amostra de urina por 25 vezes, processo que demorou de 25 a 60 minutos. Procederam então à realização do teste de RIE conforme as instruções do fabricante, em amostras de urina não concentradas e depois nas concentradas, fazendo uma comparação estatística entre os resultados, pelos testes de Student e exato de Fisher.

As urinas de pacientes sem diagnóstico de legionelose foram todas negativas, tanto nas amostras concentradas, como nas não concentradas.

Os resultados obtidos nas amostras de pacientes com legionelose mostraram que:

1. O teste foi positivo nas amostras de urina não concentradas de 25 pacientes, em amostras de urina concentrada de 33 pacientes ($p < 0,0001$).
2. Aquecimento das urinas em banho maria por 5 minutos, resultou na eliminação de reações inespecíficas, em amostras falso-positivas; mas as amostras verdadeiro positivas permaneceram positivas, pois o antígeno tem termoestabilidade.
3. O coeficiente da urina dos pacientes sem legionelose nunca excedeu 2,0, independente de ser urina concentrada ou não.
4. O valor preditivo negativo foi 78,3% para as urinas não concentradas e 87,8% para as urinas concentradas
5. A sensibilidade da técnica foi 60,9% para urinas não concentradas e 80,4% para urinas concentradas, com valor preditivo positivo e especificidade de 100% para ambos grupos.

Dentre o grupo de pacientes sem diagnóstico de legionelose, havia 13 pacientes com pneumonia suspeita de ser por *Legionella*, porém com cultura e sorologia negativas. Desses pacientes, 6 tiveram teste do antígeno urinário positivo quando testadas suas amostras não concentradas; quando as amostras de urina foram concentradas, 11 pacientes foram positivos ao teste. Aquelas urinas que positivaram ao serem concentradas, eram as que tinham o coeficiente entre 2,0 e 3,0 - evidenciando que coeficientes nessa faixa são altamente sugestivos de antigenúria verdadeira, que não alcança um valor maior de 3,0 devido à baixa concentração do antígeno na urina.

Plouffe *et al.* (1995), devido aos excelentes resultados reportados em estudos anteriores, utilizaram o mesmo teste de radioimunoensaio (Binax), em um estudo prospectivo de 704 adultos hospitalizados entre janeiro de 91 e dezembro 93 com PAC, realizando sorologia e cultura para *Legionella*. Houve 68 casos com critério definitivo de pneumonia por *Legionella* comprovados ou por cultura ou por soroconversão:

1. por cultura e/ou elevação de 4 vezes dos títulos de anticorpos séricos - 25 casos (37%)
2. por cultura sem elevação dos títulos de anticorpos pareados - 17 casos (25%)
3. somente por elevação de anticorpos séricos pareados, com cultura negativa - 26 casos (38%)

Nos 42 casos cultura-positivos, foi isolada *L. pneumophila* sorogrupo 1 em 35 (83%). Nos outros casos, foram isolados 2 casos de *L. pneumophila* sorogrupo 3; 2 casos de *L. pneumophila* sorogrupo 7 e 2 casos de *Legionella bozemanii*; houve 1 isolamento de *L.*

longbeachae. No final, 61 casos de legionelose foram causados por *L pneumophila* sorogrupo 1, e 7 casos por outros sorogrupos ou espécies de *Legionella*.

Quanto aos resultados da detecção pelo antígeno urinário:

1. sensibilidade: foi positivo em 56% dos 68 casos de infecção por *Legionella*, e em 62,3% dos casos de infecção por *L. pneumophila* sorogrupo 1 (o diagnóstico de infecção por *Legionella* foi feito por cultura ou soroconversão).
2. foi maior essa sensibilidade (91%) no grupo dos pacientes que tiveram cultura positiva concomitantemente com soroconversão para *L. pneumophila* sorogrupo 1.
3. sua sensibilidade foi 58% entre o grupo de pacientes que foram confirmados por cultura mas não tiveram soroconversão; e finalmente foi 38% entre os pacientes com soroconversão com cultura negativa.
4. Dos 68 pacientes, 51 tiveram soroconversão, dos quais 42 pacientes tiveram soroconversão para um título $\geq 1:256$; 9 pacientes tiveram soroconversão para título $\leq 1:256$. Os que não tiveram soroconversão foram 17 pacientes, nos quais o diagnóstico foi feito por cultura positiva. Desses, 2 pacientes tiveram títulos séricos acima de 1:256 e 15 pacientes tiveram títulos séricos abaixo de 1:256.
5. 6 pacientes cultura-positivos não tiveram soroconversão, apresentando títulos séricos inferiores a 1:256, porém tiveram antígeno urinário positivo.
6. O critério para Legionelose definitiva foi soroconversão para no mínimo 1:256 ou cultura, obtendo-se 68 casos de pneumonia por *Legionella*. Houve, porém, 6 pacientes cujo único teste positivo foi a antigenúria, que não foram classificados como portadores de pneumonia por *Legionella*, por não terem cultura positiva ou soroconversão. Dois pacientes tiveram títulos séricos superiores a 1:256, porém, sem conversão; os outros 4 pacientes tiveram títulos séricos inferiores a 1:256. Esses pacientes são propostos pelos autores como verdadeiros casos de pneumonia por *Legionella*, por terem antígeno urinário positivo como único teste positivo, e resultados falso-negativos da cultura e da sorologia.
7. O antígeno urinário foi negativo em todos os pacientes cuja cultura revelou outra espécie que não *L. pneumophila* sorogrupo 1.

Quando o teste do antígeno urinário foi comparado à cultura como padrão ouro, a sensibilidade foi alta: 91%. Para Ruf *et al.* (1990), essa sensibilidade foi 86%; numa revisão feita por Kashuba & Ballow (1996), oscilou de 86% a 93%. Quando comparado a outros testes diagnósticos como padrão-ouro, como a soroconversão, por exemplo, a sensibilidade é menor, oscilando de 53% a 70% (Sathapatayavongs, *et al.*, 1983; Bernander *et al.*, 1994; Plouffe *et al.*, 1995).

Embora alguns autores tenham notado alguma reatividade cruzada com os sorogrupos 4 e 10 (Kohler *et al.*, 1985) e com o sororupo 5 (Chang *et al.*, 1996 a), o teste de antigenúria disponível tanto por técnica ELISA como por RIE, é confiável somente para a detecção de *L pneumophila* sorogrupo 1 (Waterer *et al.*, 2001).

Devido à sua alta especificidade (quase 100%) e boa sensibilidade, quando comparados à sensibilidade da cultura e da soroconversão (a sensibilidade de ambas varia entre 60% a 80%), foi proposto que a positividade ao antígeno urinário deva ser considerada critério diagnóstico definitivo para pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (Plouffe *et al.*, 1995). A definição de caso de pneumonia por *Legionella pneumophila* adotada pelo CDC foi então modificada a partir de 1996, passando a incluir como critério definitivo de infecção por *L pneumophila* sorogrupo 1 o achado de antígeno urinário positivo. (CDC, 1997).

Chang *et al.* (1996b) compararam o teste de RIE (Binax) com o teste ELISA (Binax) em urinas inicialmente positivas pelo RIE, posteriormente estocadas a -70°C por um período que variou de 23 dias a 379 dias. Constataram que, das 18 amostras inicialmente positivas por RIE, somente 50% permaneceram positivas quando re-testadas pelo mesmo kit de RIE; enquanto 14 das 18 amostras (78%) permaneceram positivas quando re-testadas pelo kit ELISA. Os autores afirmam que a sensibilidade do teste ELISA deve ter sido subestimada em muitos relatos, devido ao declínio do antígeno bacteriano em urinas mantidas congeladas ao longo da coleta dos casos para remessa, ou aguardando o processamento das amostras em grupos no laboratório. Os autores advertem para o cuidado de interpretar como negativo um teste de antígeno urinário em urina armazenada no freezer a -70°C por 5 meses.

Hackman *et al.* (1996) compararam o teste de radioimunoensaio com o teste ELISA do mesmo fabricante (BINAX, Portland, Maine) em 26 amostras de urina de pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 e em 33 amostras de pacientes sem legionelose; obtiveram 100% de especificidade e 77,0% de sensibilidade por ambas técnicas. As amostras de urina de pacientes sem legionelose foram negativas por ambas técnicas. Concluíram que o teste ELISA é um método diagnóstico igualmente válido para o diagnóstico de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, com a vantagem de não necessitar manuseio de materiais radiativos.

Ao observar que algumas urinas, positivas ao antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 por RIE (Binax), posteriormente armazenadas em freezer por mais de 3 anos, ao serem descongeladas, e novamente testadas pelo kit de enzimaensaio (Binax), mostravam significativamente menor positividade ao teste, Rigby *et al.* (1997) decidiram

avaliar a estabilidade dos antígenos de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em urinas conservadas em freezer. Amostras de urina de pacientes com suspeita de legionelose, eram rotineiramente estocadas em freezer por muito tempo, antes de serem enviadas aos laboratórios de referência para exame, o que poderia trazer o risco de urinas positivas virem a negativar pelo armazenamento prolongado. Assim, selecionaram amostras de urina de 22 pacientes com diagnóstico de legionelose, inicialmente positivas por radioimunoensaio, e as estocaram nas temperaturas de 24°C (ambiente), 4°C e -20°C. O teste por radioimunoensaio foi repetido em 1 semana, 30, 90 e 120 dias. Os resultados mostraram:

1. Uma amostra de urina guardada em temperatura ambiente e a 4°C negativou após 30 dias.
2. A média dos resultados das amostras guardadas por 3 e 6 meses a 4°C e a -20°C caiu; 3 amostras cujo resultado ficava entre 3,0 e 5,0 caíram abaixo de 3,0 – tornando-se, então, falso- negativas.
3. Uma das amostras com resultado entre 5,0 e 20,0 caiu abaixo de 3,0 após 6 meses a 4°C; idem outra amostra armazenada a -20°C após 6 meses.
4. A média das amostras das urinas estocadas a 24°C, 4°C e -20°C foram estáveis durante um mês.

Kazandjian *et al.* (1997) usaram esse mesmo teste ELISA (BINAX, Portland, ME), em amostras de urina, que foram guardadas sem conservante em -20°C ou por períodos mais longos em nitrogênio líquido e descongeladas imediatamente antes de testar. Os resultados mostraram que a sensibilidade do BINAX ELISA, nos 59 pacientes com infecção comprovada por *L. pneumophila* sorogrupo 1 (por cultura ou soroconversão, ou título único $\geq 1:1024$), foi 78%, enquanto a sensibilidade da cultura foi 85% e da sorologia foi 91%. No grupo 4 (infecção comprovada por *L. pneumophila* não do sorogrupo 1 por cultura), nenhum teste LUA foi positivo, levando os autores a afirmar que o teste é específico para *L. pneumophila* sorogrupo 1.

Apesar do progresso obtido no diagnóstico das infecções causadas por *Legionella pneumophila*, o diagnóstico das outras espécies de *Legionella* continua difícil de ser realizado. Em 1986 fora desenvolvido no Laboratório Central de Saúde Pública de Toronto (Canadá), um teste ELISA de amplo espectro para detectar antigenúria a várias espécies de *Legionella* (Tang & Toma, 1986), cuja especificidade alcançou quase 100%; esse teste não está disponível comercialmente e é de complexa execução. Foi utilizado como um teste de rotina a partir de junho de 1985 neste laboratório (Tang & Krishnan, 1993). Até maio de 1991, foram testados 6 873 espécimes de urina. Houve um total de 280 casos de legionelose neste período. O teste ELISA foi positivo em 98 dos 136 casos de legionelose em que a urina foi obtida para

análise, alcançando assim uma sensibilidade de 64,6%. As espécies detectadas foram: *L. pneumophila* em 30 casos (sorogrupo 1 = 19 casos; sorogrupo 3= 2 casos; sorogrupo 6=4 casos; sorogrupo 8= 2 casos; sorogrupo 12= 3 casos); *L. bozemanii* em 2 casos; *L. cincinnatiensis* em 1 caso; *L. hackeliae* em 1 caso; *L. maceachernii* em 3 casos; *L. micdadei* em 1 caso; *L. parisiensis* em 1 caso e *L. sainthelensis* em 1 caso. Os autores observaram que a sensibilidade de três testes combinados (ELISA, cultura e DFA), alcançou 70%. Comparando os resultados do teste ELISA com sorologia (mostrando soroconversão), utilizando antígenos de espécies de *Legionella* formalinizados, a sensibilidade foi maior para o teste ELISA (respectivamente 69% e 47%).

Dominguez et al. (1998) usaram um outro teste ELISA fabricado na Alemanha, de amplo espectro, para a detecção de antígenos urinários de *Legionella*, chamado Biotest EIA, cujo processo é o mesmo relatado por Tang & Toma (1986). Em amostras de urina concentradas, os kits alcançaram uma sensibilidade entre 86% e 88%, enquanto em amostras não concentradas obtiveram sensibilidade entre 63% e 66%, com especificidade de 100%. Os autores também constataram que ambos os kits detectaram antígenos solúveis de cepas de *L. pneumophila* sorogrupo 1 a 14 e *L. bozemanii*, fornecidas pela ATCC (American Type Culture Collection).

Na tentativa de identificar as PAC por *Legionella* em serviço de emergência hospitalar, alguns autores estudaram 392 pacientes com diagnóstico de PAC prospectivamente, obtendo 48 pacientes com PAC por *Legionella*: por cultura em 3 casos; aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos a *L. pneumophila* sorogrupos 1 a 6 para $\geq 1:128$ em 34 casos; e dosagem de antígeno urinário por RIE (Binax), em 23 casos. Em 7 casos, o diagnóstico foi estabelecido por mais de um critério positivo. *Legionella* foi responsável por 12,5% das PAC, somente superada por pneumococo e *Chlamydia pneumoniae* (Sopena et al., 1998).

Em 1997 foi publicado o estudo populacional de PAC em 2776 pacientes, realizado por grupo do CDC, no ano de 1991 (Marston et al., 1997). Amostras de urina foram testadas para o antígeno de *L. pneumophila* sorogrupo 1 em 1752 pacientes (63,1%). Foram obtidos 47 casos de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 com critério definitivo, que consistiu em aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos para 1:128 ou mais; isolamento da bactéria por cultura; ou antígeno urinário positivo. Os autores não contam quantos dos 63 pacientes com PAC por *Legionella* tiveram antígeno urinário positivo; tampouco quais as espécies e sorogrupos de *Legionella* foram isolados; contudo, se todos os 63 pacientes com infecção por *Legionella* tivessem tido antígeno urinário positivo, ainda

assim a sensibilidade do teste seria de somente 3,6%. Já tinha sido comentado por Edelstein (1993), que havia evidências preliminares de baixa sensibilidade do teste de antigenúria por RIE, em estudo de PAC por *Legionella*, em pacientes soro-positivos, porém cultura-negativos. Esses comentários vinham de uma comunicação pessoal por parte de pesquisador que participou desse estudo de incidência de PAC nos EUA (Marston *et al.*, 1993 e 1997).

Estudo de 145 pacientes com PAC internados em 4 hospitais americanos entre 1994-1996 documentou que 14% das pneumonias foram causadas por *Legionella pneumophila*, tendo aplicado teste do antígeno urinário em 99% dos casos. Porém não informa quantos testes de antigenúria foram positivos (Vergis *et al.*, 2000).

Os primeiros surtos de legionelose nosocomial foram relatados em 1977, logo que se tornaram disponíveis as técnicas laboratoriais para identificação de *Legionella*; e surtos que datavam de 1965 foram identificados retrospectivamente (McDade *et al.*, 1977). Desde que se tornou disponível, o teste de antigenúria é recomendado pelo CDC para o diagnóstico de surtos de *Legionella*, tanto para surtos nosocomiais (Lepine *et al.*, 1998), como nas comunidades, principalmente em surtos de legionelose em viajantes.

Em 1996 (Jernigan *et al.*) foi relatado por pesquisadores do CDC de Atlanta (EUA), um surto de legionelose entre os passageiros de um navio. Usou-se a cultura e a técnica da "PCR" (pelo kit Perkin-Elmer Cetus) para o exame da água colhida do navio, das piscinas do "spa", de locais onde foi abastecido nas Bermudas, e em Nova Iorque. Os resultados mostraram que foram identificados 50 passageiros com legionelose, provenientes de 9 cruzeiros que embarcaram entre abril e julho de 1994 (16 confirmados, 34 prováveis). Foi isolado *L. pneumophila* sorogrupo 1 de um filtro do "spa" do navio, que era a mesma cepa isolada de um passageiro, comparadas por subtipagem (anticorpos monoclonais) e "PCR". Dos 16 casos confirmados, 7 casos (44%) foram confirmados somente por antigenúria positiva; 5 (19%) foram confirmados somente por sorologia e 3 (19%) tiveram confirmação por ambas técnicas. Um caso foi confirmado por essas técnicas e cultura do escarro. Dos 46 pacientes que tinham somente um título sérico (de fase convalescente), nenhum foi maior que 1:128 (Jernigan *et al.*, 1996).

Na Europa, um caso de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, ocorrido em um passageiro de navio no ano de 1995, foi confirmado por cultura. Outro caso, ocorrido no mesmo navio no ano seguinte, foi confirmado por antigenúria e soroconversão. Foi demonstrado por anticorpos monoclonais e por "PCR" que a cepa isolada dos pacientes era a mesma isolada de vários locais do sistema de distribuição de água do navio, mas diferente das cepas isoladas das piscinas do "spa" (Pastoris *et al.*, 1999).

Com a finalidade de avaliar o Biotest EIA, de fabricação alemã, foi realizado estudo multicêntrico em 14 laboratórios europeus. Constatou-se que o kit foi positivo em 86% dos espécimes de urina que tinham sido positivos para *Legionella species* pela técnica adotada por cada um dos laboratórios; e em 94,6% das amostras positivas para *L pneumophila* sorogrupo 1. A especificidade do kit Biotest EIA, calculada em 123 espécimes de urina de pacientes com infecção por outra etiologia, foi 100% (Harrison *et al.*, 1998).

Alguns autores (Benson *et al.*, 2000) selecionaram amostras de urina de 39 pacientes com legionelose, confirmados por cultura, imunofluorescência direta ou indireta, que tinham sido positivas no teste “in house” realizado no Laboratório Central de Toronto entre 1986 e 1998 (Tang & Toma, 1986), para comparação com os kits de testes de antigenúria disponíveis. Inicialmente, todas foram testadas pelo Binax RIA, e depois congeladas novamente para serem posteriormente testadas pelo Binax ELISA e Biotest EIA (Alemanha). Nessa segunda etapa, 8 amostras de urina que tinham sido positivas pelo Binax RIA, após serem descongeladas, apresentaram-se negativas pelo Binax ELISA.

Havia 26 amostras de urina de pacientes com infecção por *L pneumophila* não do sorogrupo 1; e 19 de infecção por outra espécie de *Legionella* (não *pneumophila*). As amostras de urina estavam guardadas no “freezer” a uma temperatura de -70°C , por mais de 6 meses. Foi constatado que 9 amostras de urina de *L pneumophila* sorogrupos 4, 6, 10 e 12 e uma amostra de *L hackeliae* sorogrupo 2, foram positivas pelo Binax ELISA. Quanto aos resultados da testagem pelo Biotest EIA, esse teste detectou 13 de 42 urinas positivas aos mesmos sorogrupos e espécie já citadas, mostrando, portanto, maior sensibilidade do que o Binax ELISA. Em resumo, foi demonstrado que ambos testes detectam outros sorogrupos de *L pneumophila* e pelo menos outra espécie de *Legionella*.

A mais recente técnica surgida para a detecção do antígeno urinário de *Legionella pneumophila* é o teste de imunocromatografia na urina, (ICT Binax NOW), que foi comparado ao Binax ELISA e ao Biotest EIA em 535 urinas de pacientes. O grupo controle consistiu de 112 urinas de pacientes com pneumonia de outras etiologias, e 167 urinas de pacientes com infecção urinária.

Foram examinadas as urinas de 117 pacientes com legionelose, confirmada por cultura, e 70 pacientes que tiveram soroconversão para *L pneumophila* sorogrupo 1, conferindo ao teste Binax NOW uma sensibilidade de 79,7%; enquanto a sensibilidade do Binax ELISA foi 79,1%, e do Biotest EIA foi 83,4%. Cerca de 5,9% dos casos (11 pacientes), os quais foram negativos por um ou ambos testes, mostraram-se positivos pelo Binax NOW. Quando a sensibilidade foi calculada para somente os casos de infecção por *L pneumophila*

sorogrupo1, cultura – positivos, a sensibilidade de todos os três *kits* ficou em 94%. A sensibilidade dos testes para o diagnóstico de *L pneumophila* sorogrupo 1 do subgrupo Bellinghan foi menor que dos outros subgrupos. O Bioteste EIA reconheceu 10 dos 22 casos de infecção não causados por *L pneumophila* sorogrupo1, enquanto os dois kit Binax reconheceram somente 3 casos cada.

A especificidade do Binax NOW foi calculada entre 97,1% e 100%. Na aplicação do Binax NOW houve bandas fracas, que consistiam de falso-positivos, o que explica ter tido inicialmente a especificidade de 97,1%. Os pesquisadores relatam que a releitura do teste após 60 minutos eliminou esses falso-positivos, levando a uma especificidade de 100%, sugerindo cuidado na interpretação dos resultados (Helbig *et al.*, 2001).

Foi lançado, em 2001, por fabricante europeu (Bartels, Irlanda) outro teste ELISA (LUA Bartels), com técnica idêntica à do produzido pelo fabricante Binax, com a facilidade de que, além de realizar a leitura por espectrofotômetro, fornece um cartão opcional para leitura a olho nu. Foram positivas, pelo LUA Bartels, todas as 46 amostras de urina de pacientes com infecção por *Legionella pneumophila*, comprovada por cultura; 35 das 36 amostras de urina de pacientes com infecção por *Legionella* já comprovada por sorologia; e 84 de 85 outras amostras de urina que haviam sido positivas por outro teste “in house” de antigenúria a *L pneumophila* sorogrupo, realizado de rotina no laboratório (Birtles *et al.*, 1990). Todas as 167 amostras foram positivas, anteriormente, ao teste usado de rotina. A sensibilidade do LUA Bartels, calculada nessas 167 amostras, foi de 98,8% (95% CI = 95,7% - 99,9%). A especificidade, calculada com base em 181 amostras de urina negativas, de pacientes com infecção por outras bactérias, foi de 100%. Houve uma amostra de urina de paciente com cultura de escarro positiva para *L pneumophila* sorogrupo 10, que foi negativa ao ser testada pelo LUA Bartels. Os autores relatam que as amostras de urina tinham ficado armazenadas a + 4°C por até 1 ano, ou a -4°C por até 8 anos (Harrison & Doshi, 2001). Esse mesmo kit foi testado por outros pesquisadores, que tiveram uma especificidade de 100%; e uma sensibilidade maior, comparando seus resultados ao Binax ELISA (Dominguez *et al.*, 2001; De Ory, 2002).

O impacto do uso dos testes de antigenúria a *Legionella* (seja para *L pneumophila* sorogrupo 1 ou para o gênero *Legionella*) no diagnóstico e na evolução dos casos de pneumonia por essa bactéria, quando comparados aos casos diagnosticados somente por cultura, foi estudado por pesquisadores australianos. Observaram que, dos casos de pneumonia notificados a partir de 1995, aqueles diagnosticados por antigenúria foram notificados em média 5 dias antes dos casos notificados após o resultado da cultura (Formica *e al.*, 2001).

1.7.4.5 O diagnóstico pelas provas moleculares

As provas moleculares para o diagnóstico da infecção por *Legionella* estão em estudo. Um kit de teste que identificava DNA específico de *Legionella speciaes*, marcado com iodo radioativo, inicialmente relatado como sensível e específico, mostrou posteriormente ser inaceitável pela ocorrência de falso-positivos (Laussuc *et al.*, 1988).

Estava ainda disponível comercialmente o kit Legionella Enviro-Amp (Perkin-Elmer Cetus, Alemanha), para detecção do DNA de *Legionella species* por PCR em amostras ambientais, que mostrou ótima sensibilidade em amostras clínicas. Quando o PCR foi testado em espécies de *Legionella*, mostrou distinguir *L pneumophila* das outras espécies de *Legionella*. Foi também testado em 31 amostras de lavado bronco-alveolar de 22 pacientes internados com pneumonia por *Legionella* – 11 dos quais confirmados por cultura para *L pneumophila* sorogrupo 1; 3 por imunofluorescência direta positiva e os demais, por sorologia. Os resultados mostraram PCR positivo no LBA de 11 dos 12 pacientes com cultura positiva, configurando uma sensibilidade de 91%, e uma especificidade de 100%. O único teste falso negativo ocorreu em um LBA conservado em freezer a -20°C por 3 meses. Também foi positivo no LBA de todos os 17 pacientes com cultura negativa, mostrando-se, então, superior à cultura, com a vantagem de que permanece positivo mesmo na vigência do tratamento com antibióticos (Matsiota-Bernard *et al.*, 1994).

Em 1995 foi publicado o primeiro estudo descrevendo o uso da PCR para a detecção do antígeno urinário de *Legionella* (Maiwald *et al.*, 1995), utilizando o “primer” do sistema EnviroAmp *Legionella* kit (Perkin-Elmer, EUA), previamente usado para a detecção de amostras de água e também secreções respiratórias. Foram testadas urinas de 21 pacientes suspeitos de legionelose. A doença foi confirmada em 11 pacientes por cultura, ou sorologia, ou por imunofluorescência direta, ou por antigenúria por ELISA, ou por PCR positivo na urina. Dos 11 pacientes com legionelose, 7 tiveram antígeno urinário positivo por ELISA e 9 foram positivos por PCR na urina. Houve 2 pacientes negativos por todos os testes, exceto pela técnica do PCR na urina. Do grupo controle, que consistia de 30 amostras de urina de pacientes com infecção urinária, 3 foram positivas pela técnica do “PCR”. Concluíram que o PCR na urina dava o diagnóstico antes do teste ELISA; que a presença de *Legionella* na água potável poderia levar a resultado positivo em pacientes sem legionelose; que o DNA de *Legionella* podia não ser excretado continuamente, pois 2 amostras seriadas de urina do mesmo paciente foram positiva e negativa pelo teste da PCR; e finalmente que a maior vantagem dessa técnica sobre o teste ELISA era a habilidade de detectar todas as espécies de *Legionella*.

A reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando “primers” comum a todas as espécies de *Legionella*, foi utilizada para detectar *Legionella* em amostras de urina e no sangue, sendo positiva em 64% de 18 pacientes com pneumonia por *Legionella* diagnosticada por cultura de escarro ou sorologia (Murdoch *et al.*, 1996). Também foi utilizada em 155 pacientes com pneumonia, em espécimes da orofaringe, quando foi positivo em 5 de 6 pacientes com pneumonia por *Legionella*, confirmada por imunofluorescência ou cultura do escarro, ou antígeno urinário, ou sorologia (Ramirez *et al.*, 1996).

Mais recentemente, alguns pesquisadores testaram por “PCR” amostras de urina de 317 pacientes com pneumonia e de 242 pacientes sem pneumonia. Dos 317 pacientes com pneumonia, 58 pacientes tinham legionelose confirmada, nos quais o teste da PCR foi positivo em 42 amostras, dando uma sensibilidade de 72,4%. Outras 16 amostras de urina de 35 pacientes com critério presuntivo de legionelose, e 5 amostras de 224 pacientes sem evidência de legionelose também tiveram resultados positivos. No grupo dos 242 pacientes sem pneumonia, nenhuma urina foi positiva pelo teste da PCR. Calculando a especificidade, somando-se os 242 pacientes sem pneumonia e os 224 pacientes com pneumonia, mas sem evidência de legionelose, nos quais 5 urinas foram positivas pelo teste da PCR, a especificidade do kit foi 98,9% (Helbig *et al.*, 1999).

Apesar desses relatos clínicos favoráveis, na maioria dos laboratórios, essas técnicas não tem tido bons resultados em espécimes clínicos, particularmente no escarro e no sangue, devido à presença de inibidores, devendo ser reservada para a tipificação de espécimes cultivados de fontes ambientais (Victor Yu, comunicação pessoal, março de 1999).

O uso de provas genéticas ou PCR para detecção de *Legionella* em amostras clínicas é desaconselhado pelo CDC (1997). O Consenso para o tratamento das PAC (ATS, 2001) afirma que testes especializados que detectam antígenos microbianos por anticorpos monoclonais, provas de DNA e PCR não são úteis como testes de rotina em pacientes com PAC.

Até o presente momento de estudo, quando o PCR é positivo, sempre é confirmado por outro teste para *Legionella*, indicando infecção atual: por cultura e sorologia (Matsiota-Bernard *et al.*, 1994); por cultura ou imunofluorescência direta do escarro, sorologia, ou antígeno urinário (Murdoch *et al.*, 1996; Ramirez *et al.*, 1996). O diagnóstico pela técnica da “PCR” ainda não é incluído como critério diagnóstico nas definições de caso de legionelose, nem pelo CDC (1997), nem pela OMS (WHO, 1990).

Estudo de PAC internadas em 4 hospitais americanos entre 1994-1996, em 145 pacientes, mostrou que 48 casos (33%) das pneumonias foram causadas pelas bactérias

atípicas *Legionella pneumophila* (14%), *Chlamydia pneumoniae* (10%) e *Mycoplasma pneumoniae* (9%). Foram utilizados para o diagnóstico de infecção por *Legionella*: sorologia para *L pneumophila* sorogrupos 1-6 e *Legionella micdadei*; imunofluorescência direta no escarro, antígeno urinário, cultura e PCR em amostras de orofaringe. Foram considerados critérios definitivos de infecção pela bactéria a positividade ao antígeno urinário; a soroconversão para no mínimo $\geq 1:256$ ou cultura positiva. Porém, PCR positivo associado a imunofluorescência direta no escarro positiva; ou associado a título sérico isolado de IgM $\geq 1:512$ foram critérios somente presuntivos (Vergis *et al.*, 2000).

1.7.5 O tratamento da pneumonia por *Legionella*

A droga ideal para o tratamento da legionelose deve ser ativa “in vitro”, obter uma boa concentração nos fagócitos e penetrar nas secreções respiratórias. A eritromicina tradicionalmente tem sido a droga de escolha para o tratamento das pneumonias por *Legionella*. Mostrou-se efetiva em sistemas extracelulares, com MICs oscilando entre 0.125 $\mu\text{g/mL}$ a 0.5 $\mu\text{g/mL}$. A droga é inibitória contra *Legionella* intracelular, porém sua atividade é rapidamente revertida após a sua remoção. Também tem se mostrado ativa em pneumonias em cobaias (Edelstein, 1995). Estudo de pacientes imunocomprometidos mostrou melhores resultados nos pacientes tratados com eritromicina do que nos tratados com outras drogas (Kirby *et al.*, 1980).

A mortalidade dos pacientes com legionelose, tratados com eritromicina ou com tetraciclina, oscila entre 10 a 40% - sendo duas vezes menor, em média, do que a mortalidade dos pacientes tratados com outras drogas. Em nenhum caso foi demonstrada resistência “in vitro” à eritromicina que pudesse atribuir a falha do tratamento à antibioticoterapia (Edelstein, 1995).

A atividade “in vitro” de vários antibióticos contra *Legionella species* é superior à da eritromicina. A azitromicina, apesar de não alcançar uma alta concentração no soro, é mais ativa do que a eritromicina contra *Legionella* intracelular e nos tecidos pulmonares, por ser bactericida e inibitória irreversivelmente contra *Legionella* intracelular, enquanto a eritromicina exerce uma inibição intracelular reversível após suspensão da droga.

Atualmente, as fluoroquinolonas ou a azitromicina são as drogas indicadas para o tratamento da pneumonia por *Legionella*, nos seguintes regimes: levofloxacina, 500 mg/dia por 7 a 10 dias; ou azitromicina, 500 mg/dia por 3 dias, ou 500 mg no 1º dia, seguidos de 250 mg/dia por mais 4 dias (Edelstein, 1998).

Outro argumento para indicar essas drogas, em lugar da eritromicina, é a alta incidência de efeitos adversos dessa última: ototoxicidade, tromboflebite no local de injeção e distúrbios do aparelho digestivo; além disso, requer a administração concomitante de grandes volumes de líquidos, que freqüentemente constituem contra-indicação em pacientes com doenças cardio-vasculares.

A claritromicina também é mais ativa “in vitro” contra *Legionella* extracelular do que a eritromicina, com MICs aproximadamente metade a $\frac{1}{4}$ do MIC da eritromicina; é também mais ativa em experimentos de pneumonia e peritonite em cobaias. Em um estudo de 44 pacientes com pneumonia por *Legionella*, 43 pacientes foram curados com claritromicina; em alguns desses pacientes, já fora usado eritromicina sem sucesso (Hamedani *et al.*, 1991).

A rifampicina é muito ativa “in vitro” e “in vivo” contra *Legionella*. Apesar de ser recomendado seu uso combinado com macrolídeo ou quinolona para as pneumonias graves (Stout & Yu, 1997), a adição de rifampicina a fluoroquinolona, a macrolídeo, a cotrimoxazol, ou tetraciclina, não demonstrou melhora na evolução da pneumonia por *Legionella* (Edelstein, 1995).

Examinando a atividade “in vitro” em modelos celulares, alguns pesquisadores observaram que o efeito intracelular do pefloxacin era maior do que o da eritromicina e da ciprofloxacina, pois, após a remoção dessas duas drogas, ocorreu rápida multiplicação intracelular da bactéria, com a imediata destruição dos macrófagos humanos; enquanto que o efeito inibitório do pefloxacin se manteve por 72 horas (Rajagopalan-Levasseur *et al.*, 1990).

Estudo retrospectivo de casos de legionelose sugeriu que a eficácia do pefloxacin é superior à da eritromicina; e mesmo superior à combinação de eritromicina com rifampicina; e, por fim, que combinações de antibióticos que incluam pefloxacin são mais ativas contra infecção por *Legionella* (Dournon *et al.*, 1990).

As tetraciclina, aparentemente, foram tão efetivas quanto a eritromicina na epidemia da Filadélfia. Apesar de inativas contra *Legionella* extracelular, provavelmente por inativação pelo meio de cultura, têm se mostrado aparentemente efetivas para pacientes que não obtiveram melhora com a eritromicina; em alguns casos, porém, houve falha terapêutica (Edelstein, 1995);

O cloranfenicol não é indicado para o tratamento da legionelose devido à sua limitada atividade em estudos com cobaias e em modelos de infecção intracelular. Os beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, e provavelmente o cloranfenicol não devem ser usados para tratar legionelose. O uso do cotrimoxazol é controverso, pois falhas terapêuticas têm sido

relatadas, inclusive em pacientes HIV-positivos, nos quais é preferível usar eritromicina (Edelstein, 1995).

É recomendada a administração injetável para o tratamento inicial, devido à maior segurança de absorção do que a forma oral, principalmente porque os pacientes com legionelose exibem freqüentemente distúrbios do aparelho digestivo que comprometem sua absorção oral. Além disso, deterioração clínica pode acontecer na vigência de antibioticoterapia oral em pacientes que parecem estáveis inicialmente. Estudo retrospectivo em 16 pacientes com pneumonia por *Legionella* foi relatado por Kuzman *et al.* (1995), em que foi usada azitromicina oral, em dose total de 1,5g; 15 pacientes ficaram afebris em 48 horas, porém 1 paciente levou 96 horas. Não houve mortes, provavelmente devido a ser um grupo de pacientes jovens (média de idade de 42 anos), sem co-morbidades importantes ou imunossupressão; nenhum necessitou de internação em UTI, e somente um paciente teve pneumonia multifocal. Porém, a média de internação (20 dias, oscilando entre 11 a 52 dias), foi alta, sugerindo uma demora na recuperação da doença, talvez por ter sido empregada via oral.

Em estudo prospectivo randomizado de 145 pacientes com PAC internados (Vergis *et al.*, 2000), 67 pacientes receberam azitromicina e 78 receberam cefuroxime associado a eritromicina por 7 a 10 dias, todos inicialmente por via endovenosa, para se verificar se havia superioridade de um regime antibiótico. Falha clínica foi conceituada como não haver melhora dos sinais e sintomas após 3 dias de tratamento. O estudo constatou que ambos regimes tiveram igual índice de cura clínica (91%). O grupo de pacientes que recebeu azitromicina teve significativamente menor incidência de efeitos colaterais adversos ($P < 0,01$); houve 3 óbitos, nenhum deles atribuído à falha de antibioticoterapia. Quanto à eficácia para o tratamento das pneumonias por *Legionella*, houve falha clínica da azitromicina em 8% dos casos (1 caso em 12), enquanto que para o regime combinado, a falha foi de 15% (1 caso em 8).

A demora de iniciar a antibioticoterapia adequada agrava o prognóstico. A resposta clínica favorável geralmente ocorre dentro de 3 a 5 dias do início do tratamento, e logo que for documentada laboratorialmente, o antibiótico pode ser administrado por via oral. A duração do tratamento é de 10 a 14 dias, e maior para os pacientes imunossuprimidos (Muder & Yu, 2001)

A mortalidade da pneumonia por *Legionella* em pacientes imunocompetentes é baixa, com antibioticoterapia adequada. Em pacientes com PAC por *Legionella*, sem co-morbidades, pode chegar a zero, mesmo na ausência de antibioticoterapia para a bactéria – o que levou

pelo menos um autor a questionar a utilidade do tratamento com eritromicina para esses casos (Edelstein, 1995). O argumento incontestável que fundamenta o uso de antibioticoterapia específica para o tratamento da pneumonia por *Legionella*, é que a mortalidade dos pacientes tratados, numa mesma população, fica em torno de 5%, enquanto nos não tratados, se localiza entre 15% a 20% (Edelstein, 1995).

Foi demonstrado não haver diferenças significantes, por análise multivariada, entre pneumonias adquiridas no hospital e PAC em relação a múltiplas variáveis, incluindo mortalidade (Pedro-Botet *et al.*, 1995). A mortalidade pode, porém, alcançar 50% em doença nosocomial, especialmente se houver demora em iniciar antibioticoterapia (Muder & Yu, 2001). As mais altas taxas de mortalidade ocorrem nos pacientes imunossuprimidos que não recebem antibioticoterapia adequada, nos quais foi descrito uma mortalidade de até 80% (Kirby, 1980). A recomendação para os pacientes receptores de transplante renal com legionelose é usar uma fluoroquinolona; essa medicação tem se mostrado muito efetiva contra *Legionella* (Plouffe, 1993). Todo paciente transplantado com pneumonia nosocomial, cuja etiologia não é conhecida, tem a recomendação de usar quinolona, pois os macrolídeos interagem com as medicações imunossupressoras, devendo ser evitados (Muder & Yu, 2001). Assim também com a rifampicina, que interfere no metabolismo da ciclosporina (Edelstein, 1995).

Outro grupo de pacientes com alta mortalidade são aqueles com pneumonia por *Legionella* complicada por SARA: entre os tratados com antibiótico para essa bactéria, a mortalidade alcança 50% a 60%; enquanto para os outros, que não foram tratados com eritromicina ou outro macrolídeo, a mortalidade pode alcançar mais de 80% (Edelstein, 1995).

Foi relatado estudo em 78 pacientes com pneumonia nosocomial por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, num único hospital, comprovadamente a mesma cepa isolada dos pacientes para observar a evolução da pneumonia de acordo com o estado imune. Os pacientes foram classificados em 3 grupos: o 1º grupo consistia de 28 pacientes com doenças crônicas, que havia recebido tratamento imunossupressivo (corticóides ou quimioterapia) nas 3 semanas que antecederam a pneumonia; o 2º consistia de 24 pacientes com doenças crônicas que não haviam recebido tratamento imunossupressivo; e o 3º grupo (controle) consistia de 26 pacientes com pneumonia, que não haviam recebido tratamento imunossupressivo, e foram internados por outras doenças agudas (embolia arterial, infarto do miocárdio, obesidade mórbida), adquirindo legionelose nosocomial. Foram incluídos somente os pacientes que receberam eritromicina nos 3 dias anteriores à realização do diagnóstico.

Foi observada uma mortalidade de 11,5% provavelmente pelo início precoce de antibioticoterapia para *Legionella*; houve significativamente maior mortalidade dos pacientes com insuficiência renal crônica, ou que necessitaram de ventilação mecânica ou que tiveram choque ou deterioração da função renal durante a pneumonia. As outras variáveis não alcançaram significância estatística, porém, houve uma tendência de mais complicações nos pacientes imunossuprimidos. A mortalidade foi maior nos pacientes do sexo masculino do grupo 1, nos pacientes tratados com corticóide, naqueles com pneumonia bilateral, ou que tiveram complicações como derrame pleural, empiema, ou cavitação pulmonar; ou em pacientes em diálise, ou que tinham TGO, fosfatase alcalina ou bilirrubinas totais elevadas (Pedro-Botet *et al.*, 1998).

Recentemente, foi relatado o caso de uma paciente de 68 anos, com PAC por *L pneumophila* sorogrupo 6, que recebeu 14 dias de azitromicina endovenosa, porém não obteve cura, persistindo com cultura e PCR positivos a *L pneumophila* sorogrupo 6 após a antibioticoterapia. Inicialmente foi adicionada à azitromicina a rifampicina, a qual foi suspensa após 3 dias; depois foram usados seqüencialmente cefepime e imipinem, combinados com azitromicina, cada um por 3-4 dias; e finalmente, levofloxacina por 3 dias, quando ocorreu o óbito. O exame citológico do LBA sugeriu adenocarcinoma, que poderia estar presente como lesão periférica, pois não foi constatada lesão central à broncoscopia. Os autores concluíram que não houve falha da antibioticoterapia, pois os isolamentos mostraram-se repetidamente suscetíveis a azitromicina. Houve demora da procura de atendimento médico, que levou a paciente a chegar em no hospital já em choque; e conseqüentemente, atraso no tratamento clínico (incluindo a antibioticoterapia). Esses fatores contribuíram para a falha terapêutica, com posterior óbito. A possibilidade de neoplasia pulmonar concomitante também pode ter contribuído para menor defesa à infecção (Tan *et al.*, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar a incidência de infecção por *Legionella pneumophila* em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade que internaram no HCPA no período de 1 ano, através das técnicas imunológicas de imunofluorescência indireta para detecção de anticorpos a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 no soro; e detecção de antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 na urina.

2.2 Objetivos Específicos

2.1.1 Detectar e quantificar a presença de anticorpos de fase aguda e convalescente a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.

2.1.2 Detectar e quantificar a presença de antígeno a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 na urina de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade.

2.1.3 Diagnosticar nos pacientes internados no HCPA por pneumonia adquirida na comunidade, internados no HCPA por um ano, as pneumonias causadas por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Projeto

O presente projeto é um estudo de coorte (estudo de incidência), com enfoque diagnóstico, de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, em pacientes que necessitaram internação no HCPA por pneumonia adquirida na comunidade, no período de 1 ano. A população avaliada é constituída por todos os pacientes consecutivos que internaram no HCPA, com risco de pneumonia (por internar com o CID de pneumonia ou de insuficiência respiratória), no período compreendido entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho de 2001, de idade entre 18 e 80 anos; com exceção de gestantes, residentes em instituições, HIV-positivos, pacientes restritos ao leito, portadores de traqueostomias ou de doença estrutural pulmonar.

3.2 Definições e Critérios Diagnósticos Utilizados

1º) Definição de pneumonia: inflamação e consolidação do pulmão causada por agente infeccioso (Marrie, 1998)

2º) Critérios diagnósticos de pneumonia (Fang et al., 1990): são portadores de pneumonia todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos seguintes sintomas respiratórios maiores: temperatura axilar $>37,8^{\circ}\text{C}$, tosse ou escarro; ou dois dos sintomas menores como pleurisia, dispnéia, alteração do estado mental, sinais de consolidação à ausculta pulmonar, leucocitose $>12\ 000$ leucócitos/ mm^3 e que ao mesmo tempo tiverem infiltrado ao RX de tórax compatível com pneumonia.

3º) Critério de doença crônica: portadores de doença pulmonar, ou doença cardíaca, ou renal, ou doença hepática, ou diabete mellitus.

4º) Doença subjacente com imunossupressão foi definida como: paciente HIV-positivo; ou esplenectomizado; ou portador de doença auto-imune; ou portador de neoplasia hematológica; ou receptor de transplante; ou em uso de medicação para cancer nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico (Yu et al., 2002b), ou uso de > 10 mg/dia de prednisolona ou equivalente nos últimos 3 meses (Lim et al., 2001).

5º) Classificação das pneumonias

a) Pneumonia nosocomial – é a infecção do parênquima pulmonar, que não estava nem presente, nem incubando no momento da admisssão hospitalar. É a pneumonia que surge

48 horas ou mais após a admissão hospitalar (Ehrenstein & Craven, 2001; SBPT, 2001)

b) Pneumonia adquirida na comunidade: é a pneumonia diagnosticada em paciente da comunidade que não reside em instituições (Marrie, 1998); ou a pneumonia diagnosticada em paciente que interna em hospital, oriundo da comunidade, no máximo até 48 horas a partir de sua admissão (SBPT, 2001)

6º) Definição da Etiologia das Pneumonias

A etiologia das pneumonias é tradicionalmente classificada usando-se os critérios de Fang *et al.* (1990) atualizados pela inclusão do teste do antígeno urinário para *Legionella*, que é a classificação adotada por Marrie (1998).

Ao obtermos os resultados, classificamos as pneumonias como:

1. Pneumonia causada por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6
 - aumento de 4 vezes ou mais entre soros pareados no teste de imunofluorescência indireta para *L. pneumophila* (WHO, 1990) ou
 - antígeno urinário a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 positivo (Marrie, 1998)
2. Pneumonia não causada por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6
 - aqueles pacientes que não tiverem preenchido nenhum dos critérios acima.

7º) Critérios anatomo-patológicos e radiológicos usados para a definição de pneumonia e nomenclatura usada para a interpretação radiológica

1 - Pneumonia: a definição de pneumonia, pela anatomia patológica, é a infecção do parênquima e/ou do interstício pulmonar; pelos critérios de radiologia, é a consolidação ou qualquer outra forma de opacificação do pulmão, que represente pneumonia como conceituada pela anatomia patológica (Tuddenham, 1984).

2 - Consolidação: pela definição da fisiopatologia, é o processo pelo qual o ar nos pulmões é substituído pelos produtos da doença (exsudato, transudato ou tecido), levando-o a abrigar sólidos; pelos critérios radiológicos, é a opacidade essencialmente homogênea no pulmão, caracterizada por nenhuma ou somente pequena perda de volume, obscurecimento das imagens dos vasos sanguíneos, ocasionalmente apresentando broncograma aéreo (Tuddenham, 1984). Pelos critérios da tomografia computadorizada, consolidação é um aumento homogêneo da atenuação do parênquima, que causa um obscurecimento das margens vasculares e das paredes das vias aéreas. Pode estar presente broncograma aéreo (Austin, 1996).

3 - Opacidade em vidro despolido- aumento da atenuação pulmonar, com aspecto de nuvem, em que há preservação das margens brônquicas e vasculares; é causada por enchimento parcial dos espaços aéreos, por espessamento do interstício, e com colapso parcial

dos alvéolos à expiração normal; ou pelo aumento do volume sanguíneo capilar. Pode estar associado a broncograma aéreo. Não deve ser confundido com “consolidação”, na qual há um borramento das margens bronco-vasculares. Ambos os termos significam, genericamente, opacificação parenquimatosa (Austin, 1996).

4 - Classificação radiológica das pneumonias de acordo com a correlação anatomopatológica:

4.1 - Pneumonia lobar (ou alveolar, ou pneumonia dos espaços aéreos): mais comumente causada por *Streptococcus pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae*, a característica patológica dessa forma de pneumonia é a rápida produção de infiltrado inflamatório, predominantemente constituído por edema (com mínima reação celular), provavelmente desencadeado pela parede celular ou cápsula da bactéria, que se difunde concentricamente, através dos poros de Kohn, aos alvéolos adjacentes, com tendência a ocupar todo um lobo, até encontrar uma barreira anatômica- a pleura visceral. Por isso, ao RX de tórax apresenta-se como uma consolidação que não respeita os segmentos, comprometendo vários segmentos, sendo limitada apenas pelas cissuras. É uma consolidação de aspecto homogêneo, que não necessariamente compromete o lobo inteiro. A quantidade de exsudato inflamatório poderá ser tanta, que venha a expandir o volume do lobo, causando um abaulamento da cissura adjacente. Pode ser acompanhada de broncograma aéreo, que é a imagem do brônquio cheio de ar circundado pela maior densidade da consolidação

4.2 – Broncopneumonia ou pneumonia lobular:

O processo anatomopatológico da broncopneumonia pode ser reconhecido pelo acometimento de múltiplas áreas, com intensidade variável de inflamação, cujo foco mais intenso é localizado nas vias aéreas. Por ser processo infeccioso que acomete bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios e alvéolos adjacentes, as manifestações radiológicas podem variar desde áreas de consolidação focais, peribronquiolares e peribrônquicas, em um ou mais segmentos de um mesmo lobo, até focos de consolidação em múltiplos lobos, bilateralmente.

A apresentação radiológica, inicialmente, pode ser de opacidades nodulares centrilobulares, com 4 a 10 mm de diâmetro; com a progressão das lesões, pode haver acometimento do lóbulo secundário, conferindo o aspecto de uma consolidação lobular; finalmente, poderá haver confluência de lobulos adjacentes. Com a progressão da doença, podem ser acometidos lóbulos inteiros, originando uma broncopneumonia confluenta, que pode adquirir o aspecto de uma pneumonia alveolar. Por envolver as vias aéreas, a

broncopneumonia resulta, frequentemente, em perda de volume dos segmentos ou lobos afetados.

4.3 – Pneumonia intersticial – causada tipicamente por vírus e *P carinii*, é caracterizada por edema e infiltrado celular inflamatório, situado predominantemente no interstício. A reação patológica pode causar duas apresentações, dependendo da virulência do organismo e da rapidez do processo:

1^a) a infecção insidiosa é manifestada predominantemente por infiltração linfocítica dos septos alveolares, sem comprometimento ostensivo dos espaços aéreos

2^a) dano difuso alveolar, causado por doença rapidamente progressiva, ou germe muito virulento, que se manifesta por envolvimento ostensivo tanto do interstício, como dos espaços aéreos. Há extenso dano da membrana alvéolo-capilar, espessamento do interstício por edema, congestão capilar e infiltrado celular inflamatório; hiperplasia de células tipo II; deposição de exsudato proteináceo dentro dos espaços alveolares. Nos ductos alveolares e bronquíolos respiratórios, o exsudato tipicamente se torna denso e consistente, resultando em membranas hialinas.

Os achados radiológicos da pneumonia viral e por *Mycoplasma* consistem em um padrão reticular ou retículo-nodular. Pode ser observado espessamento das linhas septais (linhas B de Kerley). Bronquiolite associada pode resultar em opacidades centrolobulares e nodulares, melhor vistas à CT de tórax de alta resolução; bronquite pode levar a espessamento peribrônquico e acentuação dos feixes peri-brônquicos-vasculares. A pneumonia por *P carinii* se apresenta ao RX de tórax com um padrão granular fino bilateral, simétrico, ou padrão reticulonodular, pobremente definido. Com a progressão, pode vir a apresentar opacificação parenquimatosa homogênea, variando desde opacidades em vidro despolido, até consolidações. O padrão retículo-nodular heterogêneo, no entanto, é observado concomitantemente, na periferia da opacidade homogênea. À CT de tórax de alta resolução, a anormalidade predominante consiste em extensas áreas bilaterais de atenuação em vidro despolido; em 20% a 40% dos casos, há pequenos nódulos, opacidades reticulares, e espessamento dos septos interlobulares. Achados semelhantes podem ser vistos em pacientes com pneumonia por citomegalovírus (Fraser *et al.*, 1999).

Os achados radiológicos da forma mais virulenta da pneumonia viral ou por *P carinii*, correspondentes, à anatomia patológica, ao estágio de dano difuso alveolar, são aqueles da síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA).

A pneumonia que ocorre em paciente com obstrução brônquica, geralmente por carcinoma de pulmão, é classificada de broncopneumonia obstrutiva. O paciente tem que

apresentar sintomas compatíveis com processo infeccioso (como febre ou leucocitose, ou expectoração), concomitantemente à progressão da opacidade pulmonar; e haver regressão, pelo menos parcial, ou temporária, após antibioticoterapia (Marrie *et al.*, 1989).

3.3 Etapas da Realização do Trabalho

3.3.1 Primeira etapa: plano piloto

Os objetivos do plano piloto foram:

1º) implantar e testar uma coleta de casos de pneumonia, que nos permitisse calcular a incidência anual de pneumonias que internam no HCPA, para identificar aquelas causadas por *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6.

2º) testar as técnicas de imunofluorescência a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1-6 e o teste de antígenúria a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1

3º) a partir dos dados obtidos, planejar o trabalho definitivo.

A estratégia para a coleta dos casos clínicos, durante a realização do plano piloto no HCPA, consistiu em examinar diariamente, na emergência e na UTI, todos os casos que internavam com suspeita de pneumonia. Durante o ano de 1999, e nos primeiros meses de 2000, trabalhamos com uma estudante de 6º semestre da Faculdade de Medicina da UFRGS para identificação dos pacientes, e inclusão de acordo com os critérios estabelecidos. Essa estratégia, porém, não se mostrou eficiente, pois não eram incluídos os pacientes que internavam nos andares, cuja localização ficava difícil. Seria necessário uma equipe maior, que pudesse verificar diariamente as internações nos andares.

Iniciada a coleta no HCPA, constatamos que levaríamos muito tempo para colher um maior número de casos, o que nos levou a incluir a Santa Casa no plano piloto. Foi constituída, assim, uma equipe de pesquisa na Santa Casa, onde o projeto foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa.

Na Santa Casa, a pesquisa ficou restrita às UTIS e à enfermaria de Doenças Infecciosas, que recebia pacientes com pneumonia, especialmente HIV positivos. A equipe de trabalho consistia de uma aluna de 8º semestre da FFCMPA, e de uma residente de primeiro ano da FFCMPA, na enfermaria de Doenças Infecciosas, que realizava a triagem na sua própria enfermaria. A equipe revisava as internações das UTIS da Santa Casa (Hospital Santa Rita, UTI Central e do Pavilhão Pereira Filho); também fazia a coleta de sangue e urina e enviava ao laboratório de Pesquisa do HCPA, para estocagem no freezer, em temperatura de -70°C.

Durante os meses de coleta de casos que constituíram o plano piloto, a estratégia utilizada levava à perda de muitos casos de pneumonia no HCPA. O acesso à listagem dos pacientes que eram internados diariamente necessitava de uma conferência diária e manual no setor de internação hospitalar. Não era possível realizar um estudo de incidência com a estratégia adotada, mesmo sendo restrito ao HCPA.

Quando o HCPA iniciou a instalação de registros computadorizados para o trabalho clínico e administrativo, surgiu a oportunidade de realizar um levantamento diário de internações, o que permitiu incluir todos os casos internados por pneumonia. Esse fato levou à suspensão do plano piloto e ao início do trabalho definitivo, que, a partir de então, ficou restrito ao HCPA.

Como parte do plano piloto, foram colhidos, desde junho de 1999 até janeiro de 2000, no HCPA, e até julho de 2000, e na Santa Casa, 58 pacientes maiores de 18 anos, que foram internados para tratamento de PAC. Esses pacientes foram atendidos rotineiramente, com a diferença que realizaram dosagem de anticorpos a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, nos soros da fase aguda e convalescente no Serviço de Patologia Clínica do HCPA; e o teste de antigenúria a *L. pneumophila* sorogrupo 1, no laboratório de pesquisa do HCPA.

3.3.2 Segunda etapa: estudo definitivo

A segunda etapa consiste no estudo definitivo da incidência de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1-6 em pacientes com PAC, que internaram no HCPA entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho de 2001.

O soro dos pacientes foi armazenado a -70°C e posteriormente enviado a laboratório de referência americano, para realização da técnica de imunofluorescência a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6. As urinas coletadas também foram imediatamente armazenadas a -70°C , a partir de 19/7/2000, para posteriormente ser realizado o teste de antigenúria em grupos, já que não tínhamos a possibilidade de realizar cada teste na rotina, à medida que eram colhidas as urinas. As urinas foram descongeladas para a realização do teste de antigenúria em três ocasiões: 12 de janeiro de 2001, 10 de maio de 2001 e finalmente em 6 de agosto de 2001. As urinas positivas foram retestadas subsequentemente, para confirmação, recongeladas e enviadas, juntamente com os soros, ao laboratório da Universidade de Louisville, para confirmação pelo mesmo *kit*, fabricado por Binax (EUA).

O início do projeto propriamente dito foi em 19 de julho de 2000, limitado ao estudo dos pacientes imunocompetentes com PAC internados no HCPA, de acordo com os critérios abaixo discriminados.

3.3.2.1 Estimativa da amostra

Com o objetivo de estimar o número anual de internações por pneumonia no HCPA, solicitou-se ao GSIS um levantamento de todos os casos de pneumonia que internaram ou tiveram alta com CID de pneumonia (CID J10, J11, J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18), de 1ª de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 1999, com idade mínima de 18 anos .

De uma lista de 541 prontuários obtidos pelo computador, foram excluídos 15 prontuários com CID concomitante de AIDS (B20 a B24). Restaram 526 prontuários com CID de pneumonia, sendo pacientes maiores de 18 anos. Foram então revisados manualmente cada um desses prontuários. Considerou-se para cada paciente somente uma internação por pneumonia; foram incluídos todos os pacientes que tivessem tido pneumonia, confirmada pelas notas da evolução clínica ou de alta. No final, obtivemos 316 pacientes maiores de 18 anos com CID de pneumonia (adquirida na comunidade ou nosocomial), maiores de 18 anos, excluindo-se HIV-positivos e gestantes. Com esse procedimento, tivemos o universo dos pacientes internados por pneumonia no HCPA no ano de 1999. Pelos critérios de classificação de pneumonia nosocomial e adquirida na comunidade, foram classificados pelo prontuário, os 316 pacientes obtidos, que compreendiam 283 casos de PAC e 33 casos de pneumonias nosocomiais.

Não pudemos, porém, confirmar o diagnóstico radiológico de pneumonia em todos os 283 casos de PAC, pois o laudo radiológico não era disponível em grande parte dos prontuários. Como não é possível fazer uma pesquisa de prontuário usando os critérios idênticos ao estudo prospectivo, a estimativa obtida nessa pesquisa (283 pacientes que internaram por PAC em 1 ano) nos pareceu um número superestimado. Calculamos assim, que num estudo de incidência de PAC internadas no HCPA por 1 ano, certamente teríamos muito menos casos, já que o número obtido (283 casos), incluía pneumonias não confirmadas radiologicamente, maiores de 80 anos, portadores de fibrose cística e bronquiectasias. O cálculo da amostra, portanto, foi, no máximo, de 283 casos anuais de PAC.

Quando o HCPA iniciou a instalação de registros computadorizados para o trabalho clínico e administrativo, suspendemos o plano piloto e iniciamos o estudo prospectivo da incidência de pneumonias internadas no HCPA, a partir de 19 de julho de 2000, para tentar identificar aquelas causadas por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6.

3.3.2.2 Seleção dos pacientes

A partir de 19 de julho de 2000 foi realizada a identificação de todos os pacientes que estavam internados com CID de pneumonia ou de insuficiência respiratória pelo registro computadorizado do dia. Foram excluídos os pacientes que internassem na Pediatria, na Obstetrícia, e aqueles que tinham CID B20 a B24 (HIV positivos). O passo seguinte foi selecionar todos os pacientes que internaram a partir do dia 19, fosse na Sala de Observação da Emergência, nos andares, ou na UTI. Aqueles que tivessem internado antes dessa data, ainda hospitalizados, não foram incluídos, pois interessava ao estudo somente os casos novos, que é a população que constitui um estudo de incidência.

Observou-se que vários pacientes, portadores de pneumonia grave, eram internados diretamente na UTI, com CID de insuficiência respiratória aguda. Esse foi um dos motivos de ter sido incluído o CID de insuficiência respiratória aguda na nossa seleção inicial.

Todos os pacientes adultos internados consecutivamente no HCPA para o tratamento de PAC, com CID de pneumonia ou insuficiência respiratória desde 19 de julho de 2000 até 18 de julho de 2001, foram avaliados para inclusão nesse estudo. A listagem computadorizada dos pacientes internados foi revisada diariamente. Ao fazer a verificação das internações diárias no computador, eram selecionados todos os pacientes com CID de pneumonia ou insuficiência respiratória, exceto aqueles com idade igual ou superior a 80 anos e igual ou inferior a 18 anos. Os pacientes eram então entrevistados e examinados para a confirmação do diagnóstico de pneumonia e posterior inclusão ou não.

No início do plano piloto, a seleção incluiu também os pacientes com CID de DPOC. Porém, à medida que esses casos eram examinados, confirmávamos que não tinham infiltrado radiológico compatível com pneumonia nas primeiras 48 horas de internação. Observou-se que todo paciente com queixas respiratórias, pela suspeita clínica de pneumonia, era sistematicamente submetido a RX de tórax; no caso de ser constatada qualquer infiltração pulmonar que pudesse representar pneumonia, fosse esse paciente portador de asma, DPOC, insuficiência cardíaca, etc, o diagnóstico inicial era, na maioria das vezes, pneumonia, cujo CID era imediatamente registrado no computador. Muitas vezes, somente depois de estudado o caso pela equipe da emergência, ou pela equipe da internação, o CID era corrigido. Assim, optamos por não incluir outros CIDs de doença respiratória, além de pneumonia e insuficiência respiratória.

Após 3 meses e meio de coleta, solicitou-se uma conferência de prontuários ao GSIS. Essa conferência deveria incluir todos os pacientes que tiveram alta com CID de pneumonia, entre 15/7/00 e 31/10/00, para ver se não estaríamos perdendo casos de pneumonia. Obteve-se uma listagem de 372 internações com CID principal de alta de pneumonia, incluindo

pneumonia nosocomial, em crianças e HIV-positivos. Constatou-se que nessa listagem não estavam incluídos 7 pacientes com PAC de nosso estudo, provavelmente por não ter sido registrada a pneumonia como CID principal de alta. Solicitou-se então ao GSIS um levantamento de todos os pacientes internados com CID principal ou com qualquer outro CID de pneumonia. Apareceram, assim, mais 3 pacientes de nosso estudo que tinham sido registrados com CID secundário de pneumonia, apesar de esse ter sido o diagnóstico principal e o motivo da internação hospitalar. A conclusão de que não era possível tomar como apoio os registros computadorizados do hospital para a coleta de casos levou à decisão de continuar o estudo como já estava sendo realizado.

Assim procedendo, foram identificados, ao fim de um ano de estudo, 645 pacientes que internaram no HCPA com CID de pneumonia ou insuficiência respiratória, dos quais foram incluídos 82 para estudo.

O exame dos pacientes e a coleta de sangue e urina foram realizados no setor de Emergência do HCPA, por ocasião de sua internação na sala de Observação; ou nas unidades de internação clínica e UTIs, após sua admissão, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A coleta de sangue foi feita pelos funcionários do setor de Coleta do Serviço de Patologia Clínica do HCPA, que recebia diretamente do pesquisador responsável o pedido de coleta. Os soros eram armazenados no freezer do laboratório de Imunologia do Serviço de Patologia Clínica do HCPA, e depois transferidos para o freezer do Laboratório de Pesquisa do HCPA, a -70°C . A coleta de urina foi realizada pelos próprios pesquisadores, e armazenada em freezer do laboratório de pesquisa, a -70°C .

Já no início do plano piloto, nos deparamos com muitos pacientes idosos (maiores de 80 anos, inclusive) ou portadores de seqüelas neurológicas de AVC, ou de outras doenças crônicas, que os mantinham restritos ao leito, com freqüentes internações hospitalares; percebendo que a inclusão desses pacientes poderia levar a um grande número de pneumonias de aspiração e a um viés na seleção dos casos, criamos as alíneas e) e f) dos critérios de exclusão.

1°- Critérios de inclusão

Todos os pacientes com idade ≥ 18 e <80 admitidos no HCPA pelo período de um ano (a partir de 19 de julho de 2000), com o diagnóstico de pneumonia ou insuficiência respiratória foram examinados para inclusão no estudo. Foram incluídos aqueles que apresentaram pelo menos um dos seguintes sintomas respiratórios maiores: temperatura axilar $>37,8^{\circ}\text{C}$, tosse ou escarro; ou dois dos sintomas menores: pleurisia, dispnéia, alteração do estado mental, sinais de consolidação à ausculta pulmonar, leucocitose $>12\ 000$ leucócitos/

mm3, e que ao mesmo tempo tinham infiltrado ao RX de tórax compatível com pneumonia, na admissão ou no máximo até 48 horas depois.

Foram aceitos para inclusão os pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas (seqüelas de TBC pulmonar, portadores de DPOC, com fibrose pulmonar de qualquer etiologia, ou com neoplasia pulmonar), desde que apresentassem concomitantemente infiltrado pulmonar novo, compatível com pneumonia e preenchessem os critérios clínicos de pneumonia. Foi utilizado estudo seqüencial por radiologia simples de tórax ou tomografia computadorizada para confirmar o diagnóstico de pneumonia nesses casos, sendo excluídos quando o diagnóstico clínico- radiológico não se confirmou.

2ª- Critérios de exclusão

- a) Todos os pacientes transferidos de outros hospitais, onde já estivessem internados há mais de 24 horas
- b) Pacientes que tenham tido alta hospitalar (tendo internado para tratamento de qualquer patologia) dentro dos 15 dias que precederam sua internação atual
- c) Todos os pacientes provenientes de instituições, onde estivessem residindo há pelo menos 15 dias ou mais antes do início dos sintomas atuais
- d) Todos os pacientes HIV-positivos e gestantes
- e) Pacientes restritos ao leito por seqüelas neurológicas, ou outras doenças crônicas
- f) Pacientes com doença estrutural pulmonar por bronquiectasias e fibrose cística
- g) Pacientes já incluídos, apresentando um novo episódio de pneumonia
- h) Pacientes portadores de traqueostomias

3.3.2.3 Testes diagnósticos laboratoriais

- a) Antigenúria a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1
 - A coleta de urina foi realizada na fase aguda da doença, isto é, na 1ª semana de internação, sendo estocada em freezer a -70° C por períodos que variaram de 1 a 5 meses. Foram realizadas 3 testagens, respectivamente em janeiro, maio, e agosto de 2001.
 - A análise da urina em todos os pacientes (plano piloto e projeto definitivo), foi realizada no Laboratório de Pesquisa do HCPA, pela Dra Maria Bernadete Chedid e pela Bioquímica Daniela Griza. A urina era descongelada para proceder ao exame de acordo com as instruções do fabricante e a literatura (Plouffe *et al.*, 1995). Quando havia uma quantidade de amostras estocadas maior que 20, as urinas eram descongeladas e processadas juntamente.

- Foi usado o teste “Binax *Legionella* urinary antigen EIA 96 test kit”, disponível comercialmente, do fabricante americano BINAX, Inc.(South Portland, ME, USA). Esse teste usa a metodologia ELISA para a detecção do antígeno solúvel na urina de pacientes com infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1.
- Princípios e execução da técnica:

O *Binax Legionella urinary antigen EIA* é um EIA heterogêneo que usa a metodologia ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) para a detecção do antígeno solúvel na urina de pacientes com infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1. As microplacas do *kit* estão revestidas com anticorpos policlonais de coelhos, específicos para o antígeno de *Legionella pneumophila* sorogrupo 1. Assim, quando houver antígeno dessa bactéria presente nas amostras de urina que forem testadas, esse antígeno será capturado pelos anticorpos específicos da microplaca (fase sólida da reação). O conjugado HRP (IgG de coelhos contra *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 conjugado à enzima peroxidase), é adicionado simultaneamente à microplaca, ligando-se também ao antígeno. Depois de algum tempo de incubação, as lâminas são decantadas e lavadas para retirar qualquer antígeno ou conjugado livre. Adiciona-se o substrato formado por TMB (tetrametilbenzidina) e hidrogênio peroxidase, que desencadeia a coloração, resultante da sua reação com a enzima do conjugado, deixando-se incubar novamente. Finalmente a reação será terminada pela adição de uma solução “stop”, (1NH₂SO₄) e lida em máquina de leitura de ELISA.

As urinas foram colocadas em banho maria a 37°C por 10 minutos, para dissolver cristais de uratos ou fosfatos resultantes do congelamento e descongelamento, e para concentrar a amostra, procedimentos também recomendado para melhorar a sensibilidade do teste, eliminando resultados potencialmente falso-positivos (Waterer *et al.*, 2001). As urinas foram depois centrifugadas a 3000 rotações por 10 minutos, e então obedecida à seguinte orientação do fabricante:

1. Colocar no 1º poço o substrato (A1);
2. Pipetar 0,1 ml de CN (em duplicata), CP(em duplicata) e amostras;
3. Pipetar 0,1 ml de conjugado em todos os poços, com exceção de A1; homogeneizar levemente;
4. Incubar à temperatura ambiente (20-25°C) por 2 horas;
5. Lavar 3 vezes;
6. Pipetar 0,2 ml de substrato em todos os poços, incluindo A1;
7. Incubar no escuro por 15 minutos à temperatura ambiente;

8. Pipetar 0,5 ml de solução “Stop”, incluindo A1, homogeneizar levemente; a coloração apresentada deve ser vermelha, não verde;
9. Ler em 450 nm em máquina para leitura de ELISA.

Os resultados da leitura foram calculados conforme os valores de absorbância média e a fórmula fornecidos pelo fabricante; resultados ≥ 3 foram considerados positivos para infecção recente ou atual por *L pneumophila* sorogrupo 1, enquanto que resultados ≤ 3 foram considerados negativos para infecção recente ou atual por *L pneumophila* sorogrupo 1 .

b) Testes sorológicos

A técnica utilizada para a detecção de anticorpos a *Legionella pneumophila* foi a imunofluorescência indireta no soro. Nos pacientes do plano piloto, foi realizada a detecção de anticorpos IgG a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 no soro por imunofluorescência, por *kit* comercial fabricado por Microscope (Suíça), que era utilizado na rotina pelo laboratório de Patologia Clínica do HCPA .

Para a detecção de anticorpos séricos nos pacientes do estudo definitivo, foi decidido enviar os soros ao Laboratório da Universidade de Louisville (Kentucky, EUA) que usa na rotina o *kit Legionella Indirect Fluorescent Antibody (IFA) Test System*, fabricado pela empresa *Zeus Scientific, Inc.* (Raritan, NJ, EUA). Esse *kit*, que testa anticorpos das classes IgG, IgM e IgA aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, é comercialmente disponível; utiliza o calor para processamento do antígeno, técnica padrão da literatura americana, já testada por inúmeros estudos, com ponto de corte definido para caracterização de reação positiva verdadeira em várias populações (Edelstein, 1993).

A primeira coleta de sangue foi realizada na fase aguda da doença, isto é, na 1ª semana de internação. A segunda coleta foi realizada de 4 até 12 semanas após a primeira, na maioria entre 4 a 6 semanas. Em cada ocasião foram colhidas 2 amostras de sangue, com cerca de 10 ml cada. Os tubos de coleta foram centrifugados separadamente e o soro foi separado e armazenado no freezer a -70°C , em 2 criotubos de 2,5 ml cada.

c) Exames radiológicos

Ao ser admitido ao setor de Emergência, o paciente realizava um RX de tórax de frente e perfil, e esse era visto pelo radiologista de plantão, o qual diagnosticava a existência de infiltrado pulmonar compatível com pneumonia. O paciente então era internado no próprio setor de emergência, de acordo com os critérios de internação do setor, ou em uma das equipes de Medicina Interna . O chefe da equipe assumia o caso clínico e dava seguimento à investigação diagnóstica e ao tratamento específico, sem interferência dos pesquisadores. Se

assim o decidisse, solicitava a realização de novos exames radiológicos de tórax ou tomografia computadorizada. Ao encerrar o período de tratamento, o paciente tinha alta, retornando para consulta no ambulatório de pesquisa em pneumologia em 4 a 6 semanas, quando então eram solicitados novos exames radiológicos de tórax. Todos os documentos radiológicos do paciente, com seus dados clínicos, eram então apresentados a um segundo radiologista, que realizava a interpretação radiológica final e solicitava ou não RX de tórax ou tomografias computadorizadas, para esclarecimento diagnóstico. Nessa ocasião, eram apresentados sempre que existentes, os RX de tórax anteriores ao episódio clínico em estudo, os do episódio e os posteriores, de controle, quando então era confirmado o diagnóstico radiológico de pneumonia ou não; se encontrados motivos para exclusão, o paciente era retirado do estudo.

3.4 Instrumentos de Trabalho e Procedimentos Clínico-Assistenciais

Os pacientes concordaram em participar desse estudo, após o 1º contato com o pesquisador, assinando um termo de consentimento, conforme documento anexo. Após assinar seu consentimento, seus dados clínicos e laboratoriais foram anotados em protocolo individual.

Foram colhidos os dados de identificação de cada paciente, constantes no protocolo anexo, incluindo a presença de co-morbidades: tabagismo, doença pulmonar ou cardíaca crônica, neoplasia, diabetes mellitus, e doença cerebrovascular. Os dados laboratoriais incluem hemograma completo, eletrólitos, glicose sérica, gasometria arterial quando disponível, e provas de função hepática. Os resultados do exame microbiológico do escarro, do líquido pleural, das hemoculturas e de lavado broncoalveolar ou biópsias, foram registrados sempre que disponíveis.

Os pacientes retornavam ao ambulatório de pesquisa em Pneumologia em 4 a 6 semanas, quando era coletada a segunda amostra de soro e solicitado RX de tórax. Os pacientes, contactados por telefone ou carta, eram atendidos às segundas feiras das 16h às 19 h, na zona 13 do HCPA. Esse ambulatório ficou à disposição dos pacientes para atendimento de quaisquer problemas clínicos até o mês de janeiro de 2002.

3.5 Ética

O protocolo da presente investigação foi previamente aprovado pelas Comissões Científica, e de Ética do HCPA. Adequado termo de consentimento pós-informação foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo (Anexo 1).

Neste trabalho foram respeitadas as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução nº 96/1996, Capítulo II, no que se refere a “Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos” (Brasil, 1996).

3.6 Análise Estatística

Os resultados do estudo são apresentados inicialmente de forma descritiva, através de tabelas de frequência, médias e desvio-padrão para as variáveis numéricas contínuas.

Foi calculada a incidência cumulativa para pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, no período de 1 ano, em um hospital geral, e a frequência de mortes por pneumonia na população estudada.

Foram comparadas as características estudadas entre os indivíduos que evoluíram ao óbito por pneumonia, em relação aos que não morreram. Para a análise das variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para as variáveis numéricas contínuas, utilizou-se o teste “t” de Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como resultado estatisticamente significativo (SPSS, 1999).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados do Plano Piloto

Foram colhidos, entre julho de 1999 e julho de 2000, na Santa Casa; e entre julho de 1999 e março de 2000, no HCPA, 75 pacientes maiores de 18 anos, HIV-positivos ou não, com diagnóstico inicial de pneumonia adquirida na comunidade ou nosocomial. Desses 75 pacientes, foram excluídos 17 pacientes: 14 por não apresentarem consolidação ao RX de tórax, 2 pelo diagnóstico de TBC pulmonar e 1 pelo diagnóstico de leptospirose (Tabelas 25 Apêndice; tabelas 7 e 8 abaixo).

Tabela 7 – Avaliação final dos 75 pacientes selecionados no plano piloto

Pacientes selecionados com pneumonia	%	
Pacientes incluídos	58	77,3%
Pacientes excluídos	17	22,7%
Total	75	100%

Tabela 8 – Motivos de exclusão em 17 pacientes do plano piloto

Motivo de exclusão	Pacientes(N)
Sem consolidação ao RX de tórax	14
TBC pulmonar	2
Leptospirose	1
Total	17

Foram, então, estudados, como parte do plano piloto, 58 pacientes com pneumonia, sendo 27 do sexo feminino e 31 do sexo masculino, cuja idade variou de 20 anos a 87 anos, com média de 50,4 anos (Tabela 9).

Dos 58 pacientes estudados, 37 pacientes eram menores de 60 anos, sendo que a idade no grupo dos pacientes HIV positivos oscilava de 20 a 61 anos, com uma média de 33,4 anos. Ao todo, 48 pacientes tiveram PAC, enquanto os restantes 10 pacientes apresentaram pneumonia nosocomial. As principais co-morbidades dos 58 pacientes do plano piloto foram: 24 (41,3%) eram portadores de doença subjacente com imunossupressão: 20 (34,5%) eram HIV-positivos; 3 pacientes apresentavam neoplasia hematológica, em uso de medicação imunossupressora em altas doses; 1 paciente tinha aplasia de medula, usando corticóides em altas doses (Tabela 26, Apêndice). Do total de 24 pacientes imunossuprimidos, 21 apresentaram PAC, enquanto 3 apresentaram pneumonia nosocomial.

Tabela 9– Pacientes internados na Santa Casa e HCPA com pneumonia de julho de 99 a julho de 2000 (plano piloto)

Paciente	Hospital	Sexo	Idade	Co-morbidade	Pneumonia apresentada	1ª amostra IgG	2ª amostra IgG	Evolução
1. HL	HCPA	M	65	HAS, IC, tabagismo, DPOC	PAC	NR	-	cura
2. IS	SC	M	76	Diabete	PAC	NR	-	cura
3. LP	SC	F	87	nenhuma	PAC	NR	-	óbito
4. PO	HCPA	M	74	HAS, tabagismo, DPOC	PAC	NR	-	cura
5. JW	HCPA	F	61	nenhuma	PAC	NR	-	cura
6. FS	HCPA	F	45	LLA, quimioterapia	NOSOC	NR	-	óbito
7. JLPS	HCPA	M	55	LMA, quimioterapia	NOSOC	1:40	-	óbito
8. MLV	HCPA	F	64	Diabete, HAS, cardiopatia	PAC	NR	-	óbito
9. MMM	HCPA	F	47	Diabete, HAS, asma	PAC	1:40	NR	cura
10. CJM	HCPA	F	36	HIV+	PAC	NR	NR	cura
11. LMBM	HCPA	F	34	Tabagismo, “shunt” intrapulmonar	PAC	NR	NR	cura
12. AJS	HCPA	M	42	HIV+, PCP, CMV	PAC	-	-	óbito
13. PSFS	HCPA	M	28	HIV+	PAC	NR	-	cura
14. LCGL	HCPA	F	24	HIV+	PAC	-	-	cura
15. EMF	HCPA	M	25	Tabagismo	NOSOC	NR	NR	cura
16. M TN	HCPA	F	53	Tabagismo, ICC	PAC	NR	-	cura
17. HBP	HCPA	F	42	HIV+	PAC	NR	NR	cura
18. ZA	HCPA	F	86	Hipotireoidismo, Diabete, sequelas AVC	PAC	NR	-	cura
19. RSF	HCPA	M	28	HIV+, PCP, Miocardite no passado	PAC	NR	-	óbito
20. AM	HCPA	M	33	HIV+	PAC	NR	-	óbito
21. RVS	HCPA	F	34	HIV+	PAC	NR	1:20	cura
22. ZM	HCPA	M	77	Tabagismo, DPOC, IC	PAC	NR	-	cura
23. RSP	HCPA	F	20	HIV+	PAC	NR	-	cura
24. IMSS	HCPA	F	21	HIV+	PAC	NR	-	cura
25. MIM	HCPA	F	60	Tabagismo, DPOC, HAS, cardiopatia	PAC	NR	NR	cura
26. RC	HCPA	M	57	Tabagismo, DPOC	PAC	NR	NR	cura
27. HRG	HCPA	F	59	nenhuma	PAC	NR	NR	cura
28. GMSF	HCPA	F	41	nenhuma	PAC	NR	NR	cura
29. DF	HCPA	M	39	HIV+	PAC	NR	-	cura
30. DNF	HCPA	M	26	Alcoolismo, drogadição, HIV+	PAC	NR	-	cura
31. EAB	HCPA	M	78	IAM. Parkinson	PAC	NR	-	óbito
32. HGH	SC	M	70	DM	PAC	1:40	-	cura
33. MFVB	SC	F	43	Tabagismo, DPOC, IC	PAC	NR	-	cura
34. MVVM	SC	F	81	Tabagismo, HAS	PAC	NR	-	cura
35. JS	HCPA	M	40	HCV+, HIV+, PCP	PAC	NR	-	cura

Tabela 9– Pacientes internados na Santa Casa e HCPA com pneumonia de julho de 99 a julho de 2000 (plano piloto)

Paciente	Hospital	Sexo	Idade	Co-morbidade	Pneumonia apresentada	1ª amostra IgG	2ª amostra IgG	Evolução
36. CSG	SC	F	86	ICC, HAS, tabagismo, DPOC	PAC	NR	-	cura
37. RCS	SC	F	20	nenhuma	PAC	NR	NR	cura
38. TMJ	SC	F	79	AVC isquêmico, coma	NOSOC	NR	-	óbito
39. LFN	SC	M	52	Flebite, AVC, coma	NOSOC	NR	-	óbito
40. FCR	SC	M	67	Cirroze, DM	NOSOC	NR	-	cura
41. AP	SC	M	29	HIV+	PAC	NR	-	cura
42. MAN	SC	M	67	Diabete, cardiopatia	PAC	NR	-	óbito
43. JÁ	SC	M	24	HIV+	PAC	NR	-	óbito
44. PAK	SC	M	41	LMA	NOSOC	NR	-	óbito
45. RMB	SC	F	61	HIV+, AVC	PAC	NR	-	óbito
46. RMNC	SC	F	39	HIV+	PAC	NR	-	cura
47. MGS	SC	F	29	HIV+	PAC	NR	-	óbito
48. NSF	SC	M	38	Alcoolismo, pancreatite	NOSOC	NR	-	cura
49. JHM	SC	M	39	HIV+	PAC	NR	-	cura
50. JMS	SC	F	74	Cardiopatia, seqüela pulmonar de TBC	NOSOC	NR	-	óbito
51. DB	SC	M	68	Tabagismo, DPOC, Parkinson	NOSOC	NR	-	cura
52. ECSG	SC	M	42	asma	PAC	NR	-	óbito
53. GDF	SC	F	85	IR, aplasia de medula,corticoterapia	PAC	NR	-	óbito
54. JAPT	HCPA	M	60	Tabagismo, DM	PAC	NR	NR	óbito
55. AGV	SC	M	57	Alcoolismo, tabagismo, hepatopatia,	PAC	1:320	-	cura
56. DSC	SC	M	33	Tabagismo	PAC	NR	-	cura
57. AAM	SC	M	47	Retocolite ulcerativa,tabagismo, cardiopatia	PAC	-	-	cura
58. AT	SC	M	34	HIV+	PAC	NR	-	-

- dados não obtidos

- NR – não reagente ou menor que 10

Dos restantes 34 pacientes, 23 (67,6%) eram portadores de doenças crônicas subjacentes: cardiopatia incidiu em 12 pacientes (20,6%), diabetes em 8 (13,8%), doença pulmonar crônica em 12 pacientes (20,6%); hepatopatia em 2 pacientes, alcoolismo incidiu em 2 pacientes, e finalmente 1 paciente era portador de insuficiência renal. Dos demais 11 pacientes, uma paciente de 81 anos era tabagista e hipertensa, porém não havia informação de comprometimento em órgãos; 2 pacientes internaram em coma por AVC e tiveram pneumonia nosocomial, (um deles tendo episódio de flebite previamente), tendo evoluído para óbito pela doença principal que os trouxe à internação; 1 paciente de 38 anos era alcoolista com pancreatite; 2 (3,4%) eram somente tabagistas e 5 pacientes (8,6 %) não apresentavam nenhuma doença prévia (Tabela 9 e Tabela 26, Apêndice).

Tabela 10 – Características e evolução de 58 pacientes internados por pneumonia, entre julho de 1999 e julho de 2000

Características de 58 pacientes com pneumonia	N	%
Sexo Masculino	31	53,4%
Sexo feminino	27	46,5%
Média de idade em anos	50,4	-
Com PAC	48	82,7%
Com pneumonia nosocomial	10	17,2%
Doença prévia com imunossupressão#	24	41,4%
Doença crônica*	23	39,6%
Sem doença prévia	5	8,6%
Somente tabagismo	2	3,4%
Tabagismo e HAS	1	1,7%
AVC com coma	2	3,4%
Óbitos por pneumonia	14	24,1%
Cura (alta hospitalar)	39	67,2%

*Doença crônica foi definida como doença cardíaca, renal, hepática, pulmonar e diabetes mellitus

#Doença subjacente com imunossupressão foi definida como esplenectomia, neoplasia hematológica, doença auto-imune, transplante; ou uso de medicação imunossupressora nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico (Yu *et al.*, 2002b); ou uso de prednisolona 10 mg/dia ou equivalente nos últimos 3 meses (Lim *et al.*, 2001).

Em nenhum dos pacientes do plano piloto foi positivo o teste do antígeno urinário a *L pneumophila* sorogrupo 1.

Dos 58 pacientes estudados, em 2 pacientes não foi possível realizar a dosagem de anticorpos; somente 12 pacientes (21,4%) tinham soro de fase convalescente. Do total, 51 pacientes (91,1 %) não expressaram nenhuma sororeatividade aos antígenos de *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 – 6, enquanto 5 pacientes (8,9%) tiveram alguma reatividade a anticorpos IgG (Tabela 9).

Dos 5 pacientes em que foram observadas reações positivas, 2 foram excluídos do estudo por não apresentarem infiltrado radiológico compatível com pneumonia, ou por apresentarem outro diagnóstico. Mesmo assim, seu soro foi enviado para o laboratório americano para confirmação dos resultados positivos aqui obtidos.

Os pacientes que tiveram anticorpos IgG positivos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, na 2ª e 3ª diluições (1:20 e 1:40) aqui em Porto Alegre, foram negativos no laboratório americano. Somente um paciente com soropositividade para *L pneumophila* sorogrupos 1-6, confirmou-se positivo no laboratório americano, sendo também na 6ª diluição (1:256) nos EUA (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação dos resultados do teste de imunofluorescência para *Legionella pneumophila* sorogrupos 1- 6 realizados no laboratório do Serviço de Patologia Clínica do HCPA (1ª coluna) e no laboratório de doenças infecciosas da Universidade de Kentucky, EUA (2ª coluna)

Paciente nº	Data de coleta	Resultado do HCPA Anticorpos IgG	Resultado do laboratório americano Anticorpos IgG, IgM, IgA
7) JLPS	-	R 1:40	-
9) MMM	23/8/99	R 1:40	<8 (NR)
	11/10/99	NR	<8 (NR)
21) RVS	7/9/99	NR	<8 (NR)
	25/10/99	R 1:20	<8 (NR)
32) HGH	-	R 1:40	-
55) AGV	25/7/00	R 1:320	R 1:256
* JCAS	17/2/00	R 1:40	<8 (NR)
# CSP	17/2/00	R 1:40	<8 (NR)

* excluído do estudo pelo diagnóstico de leptospirose

excluído do estudo por não ter sido confirmado pneumonia ao RX de tórax
- soro não disponível

O paciente que apresentou anticorpos positivos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, teve somente uma amostra de soro coletada, na 2ª semana de internação. Portanto, na fase aguda da doença, ainda, quando já estava usando eritromicina há 7 dias, e já apresentando melhora clínica. Esse paciente, alcoolista e fumante pesado desde os 17 anos, usuário de drogas ilícitas, internou com PAC grave em 25/4/00, com dor torácica ventilatório-dependente à direita, febre alta, calafrios, iniciados há 3 dias; apresentava tosse com escarro purulento e hemoptóico, e dor torácica ventilatório-dependente à direita, com irradiação para as costas. Referia um episódio de diarreia, urina escura e polaciúria. O paciente negava episódio de perda de consciência na última semana, que pudesse ter causado aspiração pulmonar.

No momento da admissão hospitalar apresentava-se lúcido, coerente, orientado; com temperatura axilar de 38,3°C; apresentava 16500 leucócitos/mm³ com 20% de bastões; as enzimas hepáticas estavam elevadas (TGO: 350 UI/L TGP: 86 UI/L FA 77UI) e a

Protrombina era 57%. Os exames sorológicos para hepatite viral B e C foram negativos, assim como os testes para HIV. As hemocultura, os escarros, e a pesquisa de BAAR também foram negativos.

Exame radiológico de tórax em frontal e perfil, na internação, mostrou consolidações no terço médio do pulmão direito. O tratamento realizado constou de cefuroxime combinado a clindamicina. Houve, porém, um aumento da leucocitose e do desvio para a esquerda, com permanência da febre; ocorreu piora radiológica, devido ao aumento das consolidações do pulmão direito, que haviam atingido o lobo superior e ao surgimento de novas consolidações no lobo inferior esquerdo. Foi acrescido eritromicina, com desaparecimento da febre em 48 horas.

No dia 12/5/00 foi colhida urina, para teste de antígeno a *L pneumophila* sorogrupo 1, e sangue para dosagem de anticorpos a *Legionella*. sorogrupos 1 a 6. O paciente já apresentava uma melhora clínica e laboratorial definitiva, tendo alta após 16 dias de antibioticoterapia.

RX de tórax de controle, em 3/7/00, mostrava opacidades mal definidas e lesões fibroatelectásicas no lobo superior direito, com espessamento pleural apical adjacente. Foram solicitados exames laboratoriais, incluindo dosagem sorológica de anticorpos para *Legionella*. Nessa ocasião, os exames revelaram bilirrubinas séricas, TGO e TGP normais, Protrombina de 88%, FA de 223UI/L

Em 6/10/00, tomografia computadorizada de tórax mostrou lesões residuais de processo pneumônico anterior. Mostrava provas de função hepática e hemograma dentro da normalidade.

Do total de 58 pacientes do plano piloto, 14 pacientes (24,1%) foram a óbito por pneumonia, enquanto 39 (67,2%) obtiveram cura, definida como alta hospitalar. Os três pacientes portadores de leucemia mielóide aguda tiveram pneumonia adquirida no hospital. A causa do óbito foi atribuída à doença básica; da mesma forma, para os 2 pacientes que internaram em coma por AVC, o óbito não foi creditado à pneumonia adquirida no hospital e sim à doença básica.

Dos 14 pacientes que morreram por pneumonia, 7(50%) eram imunossuprimidos: 6 pacientes eram HIV-positivos e 1 tinha aplasia medular; os restantes 7 pacientes que foram a óbito tinham mais de 60 anos ou doenças crônicas subjacentes

4.2 Resultados do Estudo Definitivo

Foram identificados 645 pacientes que internaram no HCPA com CID de pneumonia e insuficiência respiratória entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho de 2001 (Tabela 12), dos quais foram selecionados 82 para estudo.

Do total de 563 pacientes, 226 não foram incluídos no estudo pela idade, outros por apresentarem alta hospitalar nos últimos 15 dias, ou por outros motivos que imediatamente os excluíaam do trabalho (Tabela 12, item A). Outros 188 pacientes foram classificados como pneumonia ou insuficiência respiratória para internar, porém verificou-se que não apresentavam infiltrado pneumônico ao RX de tórax, nas primeiras 48 horas após sua internação (Tabela 12, item B). Em 109 pacientes examinados, foi descartada pneumonia nos primeiros 7 dias de internação, motivo pelo qual não foram incluídos para estudo (Tabela 12, item C). E finalmente, 40 pacientes não puderam ser examinados (Tabela 12, item D).

Dos 82 pacientes inicialmente incluídos para estudo, foram excluídos finalmente 23 pacientes pela avaliação clínica combinada ao estudo radiológico evolutivo, nos quais o diagnóstico de pneumonia não se confirmou ou apareceram patologias associadas que constituíam critérios de exclusão (Tabela 13). As patologias que mais freqüentemente mimetizaram pneumonia foram DPOC agudizada e infecção respiratória (em pneumopatas ou não), seguidos de insuficiência cardíaca e tuberculose pulmonar ativa. Foram excluídos 4 pacientes portadores de bronquiectasias previamente.

Tabela 12– Causas de exclusão em 563 pacientes com CID de pneumonia ou insuficiência respiratória à admissão

Causas de exclusão	N	%
A) Pacientes com critérios de exclusão imediata		
1. <18 anos	42	7,5
2. ≥80 anos	47	8,3
3. alta nos 15 dias anteriores à internação atual	27	4,8
4. procedentes de instituições ou casas para idosos	2	0,3
5. HIV-positivos no momento da internação	18	3,2
6. Portador de traqueostomia	2	0,3
7. Fibrose cística	3	0,5
8. Acamados ou com hemiparesia por sequela de AVC	57	10,1
9. Paralisia cerebral	7	1,2
10. Bronquiectasias	7	1,2
11. Pacientes acamados por doença crônica (Alzheimer, Parkinson, ELA, demência, esquizofrenia)	14	2,5
Sub total	226	40,1
B) Pacientes sem infiltrado ao RX de tórax nas primeiras 48 h		
1. HAS descompensada	1	0,2
2. Cirrose descompensada	1	0,2
3. Insuficiência renal	3	0,5
4. AVC (ictus)	1	0,2
5. Meningite	4	0,7
6. neoplasia não pulmonar	9	1,6
7. Neutropenia febril	2	0,3
8. Abstinência alcoólica	1	0,2
9. Cetoacidose metabólica	2	0,3
10. Choque ou septicemia de etiologia não pulmonar	6	1,1
11. Com diagnóstico ignorado	158	28,1
Sub total	188	33,4
C) Pacientes cujos critérios clínicos ou radiológicos de pneumonia não se confirmaram durante a 1ª semana de internação		
1. Pneumotórax	4	0,7
2. DPOC somente	23	4,1
3. Asma somente	7	1,2
4. TBC pulmonar ativa	26	4,6
5. Sequela de TBC pulmonar com hemoptise ou infecção respiratória	2	0,3
6. Somente derrame pleural	9	1,6
7. Fibrose pulmonar	7	1,2
8. Neoplasia de pulmão sem infiltração pneumônica	12	2,1
9. Sinusobronquite	2	0,3
10. Silicose	1	0,2
11. Valvulopatia mitral	2	0,3
12. Edema agudo de pulmão	2	0,3
13. IAM	1	0,2
14. Insuficiência cardíaca	10	1,8
15. Massa mediastinal	1	0,2
Sub total	109	19,4
D) Pacientes que não puderam ser examinados		
1. Óbito nas primeiras 24-48 h	12	2,1
2. Teve alta entre 24-48 h	16	2,9
3. Não quis participar	3	0,5
4. Paciente não disponível para exame	9	1,6
Sub total	40	7,1
Total	563	100

Tabela 13 – Causas de exclusão em 23 pacientes inicialmente com diagnóstico de pneumonia, pela avaliação clínico-radiológica evolutiva

Causas de exclusão	(N)
1. Tuberculose pulmonar ativa	2
2. Bronquiectasias	4
3. DPOC agudizado	5
4. Infecção respiratória em paciente com ou sem sequelas pulmonares crônicas	4
5. Insuficiência cardíaca	3
6. Infiltração pulmonar por LES	1
7. Fibrose pulmonar idiopática com infecção respiratória	1
8. HIV positivo	1
9. Sem infiltrado pneumônico, somente descompensação de cirrose	1
10. Pneumatocele com abscesso pulmonar	1
Total	23

Foram, então, estudados 59 pacientes com PAC, que constituíram o grupo final, sendo 20 do sexo feminino e 39 do sexo masculino, oscilando entre 24 e 80 anos, com média de idade de 57,63 anos e desvio padrão de 10,58 (Tabela 14).

Tabela 14 – Relação final dos pacientes com PAC que internaram no HCPA incluídos para estudo entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho 2001

Nome	Idade	Co-morbidades	Evolução
1. ACB	65	Tabagismo HAS, prostatite crônica, enfisema	cura
2. CRN	28	Tabagismo	cura
3. AFL	71	Tabagismo, cardiopatia isquêmica, IRC, TEP	cura
4. ASZ	73	Tabagismo passivo HAS,AVC, cardiopatia;	cura
5. HS	60	Tabagismo HAS, ICC, DM tipo II, sinusite	cura
6. ELDS	64	Tabagismo, DPOC leve	cura
7. FFS	41	Tabagismo, Asma, Etilismo	Óbito*
8. PRN	40	Tabagismo, etilismo, hepatopatia alcoólica	cura
9. NGF	63	Tabagismo,DPOC severa, etilismo,neoplasia de laringe, HAS, cardiopatia (estenose aórtica), sequelas de TBC pulmonar	cura
10. VRS	38	Tabagismo, DPOC leve, estenose mitral, AVC no passado	cura
11. JAMC	49	Tabagismo, DPOC severa, DM tipo II, IC	cura.
12. NTO	39	Tabagismo,asma na infância, DM tipo II, litíase renal	cura
13. JC	33	Sinusite	cura
14. ILG	39	Arterite de Takayasu, metotrexate 2,5mg 1Xsemana prednisona 2,5 mg em dias alternados	cura
15. CR	82	Asma, HAS, gastrite, hipertrofia prostática, cardiopatia	cura
16. CAC	48	Tabagismo	cura
17. IBS#	61	Transplantado renal, cardiopatia, prednisona 10 mg/dia, micofenolato 1 g/dia, ciclosporina 250 mg/dia	cura
18. IR	79	Asma, HAS,IC, obesidade, DM tipo II, hérnia de hiato esofágico,anemia	cura
19. MRS	63	Tabagismo, asma, DPOC moderada,anemia	cura
20. OAJ	61	Tabagismo, DPOC moderada, etilismo	cura
21. GMC	71	Tabagismo, DPOC grave, cardiopatia isquêmica, neoplasia de próstata, neoplasia de pulmão, anticoagulação por TVP, uso de prednisona 7,5mg/dia	cura
22. RGO#	66	Tabagismo, DPOC grave, HAS, neoplasia pulmonar com metástases hepáticas e na coluna, uso de prednisona 20 mg/dia, terminou radioterapia na coluna há 2 meses.	Óbito por neoplasia
23. CJML	41	Tabagismo, asma na infância, úlcera no estômago, DPOC grave	cura
24. LCP	38	Nenhuma	cura
25. ODR	41	Doença de Machado-Joseph	cura
26. PASB	47	Tabagismo, DPOC leve, DM tipo II, IRC	cura
27. LOS	53	Tabagismo, asma na infância, etilista, DPOC leve, cardiopatia	cura
28. HOS	63	Tabagismo, DPOC grave, Cor pulmonale agudizado	cura
29. NT	51	Tabagismo passivo	cura
30. FJD	78	Tabagismo, DPOC grave, hérnia transhiatal volumosa comprimindo o LIE	cura

Tabela 14 – Relação final dos pacientes com PAC que internaram no HCPA incluídos para estudo entre 19 de julho de 2000 e 18 de julho 2001

Nome	Idade	Co-morbidades	Evolução
31. VJM#	50	Tabagismo, etilismo, DPOC moderada, esteatose hepática, neoplasia de pulmão estágio IV radioterapia nas últimas 4 semanas	Óbito por neoplasia
32. PACM	51	Tabagismo, etilismo, HAS, cardiopatia isquêmica, AVC no passado	cura
33. AAF	70	Tabagismo, etilismo, DPOC grave, cardiopatia	Óbito*
34. ODC	60	HAS, sinusite	cura
35. SBG#	40	CREST, LES, uso de azatioprina 60 mg/dia, cloroquina 250 mg/dia; prednisona 60mg/dia; anemia crônica, HAS	cura
36. JAS	36	Sinusite	cura
37. MB	78	Tabagismo, enfisema, sinusite maxilar e etmoidal direitas e frontal bilateral, neoplasia de pulmão com metástases cerebrais	cura
38. ACZ##	71	Tabagismo, DPOC leve, neoplasia gástrica, esplenectomia	Óbito*
39. JPA	77	DM tipo II, Parkinson, hipertrofia prostática	cura
40. WP	54	Osteomielite por S aureus na coluna vertebral	cura
41. ALDC#	32	Glomerulonefrite, uso de prednisona 20 mg/dia	cura
42. JPS	59	Tabagismo, DPOC leve, HAS, cardiopatia isquêmica	cura
43. SFOC#	29	Doença de Chron, corticoterapia 10 mg/dia, refluxo gastroesofágico	cura
44. CRCL	46	Etilismo, cirrose	Óbito*
45. PTS	75	Tabagismo, HAS, gota, AVC no passado	cura
46. NJ	60	DM tipo II, HAS, hipertireoidismo, adenoma de céls Hurtle, IC	cura
47. GFO#	29	Sarcoma epitelíóide antebraço D, metástases em axila e pulmão, quimioterapia	Óbito por neoplasia
48. NR	37	Tabagismo, DM tipo II, infecção urinária	cura
49. EP	68	Tabagismo, asma, DPOC	cura
50. EL	79	Tabagismo, IRC	cura
51. OJS	63	Tabagismo, DPOC leve, IRC, hemodiálise, hiperparatireoidismo, anti-HCV+, hepatite crônica ativa, cardiopatia	Óbito*
52. NISR#	50	Transplante renal, uso de ciclosporina 250 mg/dia azatioprina 75 mg/dia, prednisona, 5 mg/dia	cura
53. VEJA#	56	LMC com TMO há 4 meses, ciclosporina, 400 mg/dia, prednisona 20 mg/ semana, profilaxia c/SMZ-TMP, aciclovir, fluconazol, penicil V	Óbito*
54. SM#	55	LMC, crise blástica, quimioterapia concomitante com citarabina e idarrobicina, leucopenia severa	Óbito por neoplasia
55. JS	27	Anemia perniciosa	cura
56. OAA	59	Tabagismo, etilismo, cirrose, HCV +, hemopneumotórax por fratura de costelas	Óbito*
57. MDS	24	Amigdalite aguda, miocardiopatia dilatada aguda, IC	cura
58. EP	64	HAS, DM tipo II, erisipela	cura
59. AFP	70	Tabagismo, hipertrofia prostática, HAS	cura

Pacientes com imunossupressão *-Total dos óbitos por pneumonia: 7 pacientes

Quanto às comorbidades existentes nesses 59 pacientes, 36 apresentavam doenças subjacentes classificadas como “doenças crônicas”, por ordem de importância: doenças pulmonares, cardíacas, diabetes mellitus, hepatopatias e insuficiência renal. Desses 36 pacientes, 18 apresentavam apenas uma doença, enquanto os restantes apresentavam mais de uma doença subjacente (Tabela 15).

Um paciente era previamente hígido; em outros 3 pacientes, tabagismo era o único fator predisponente à pneumonia; outros 2 pacientes apresentavam somente sinusite; 1 era portador somente de anemia perniciosa; e outro era portador da doença de Machado-Joseph. Um paciente teve bacteremia por *S aureus*, a partir de osteomielite na coluna vertebral, e em sua cultura de escarro cresceu somente essa bactéria. O paciente portador de arterite de Takayasu estava em tratamento, há muitos anos, com metotrexate 2,5 mg uma vez por semana, e prednisona 2,5 mg em dias alternados. Outros 3 pacientes tinham HAS combinada a sinusite ou tabagismo ou gota (pacientes nº 34, 45, 59, Tabela 15)

Neoplasias ocorreram em 9 pacientes, sendo sólidas em 7 pacientes e hematológicas em 2. Cinco pacientes com neoplasias foram incluídos na categoria “imunossupressão”, devido ao uso de medicamentos imunossupressores ou corticóides, em altas doses. Os demais possuíam doenças subjacentes, que os levaram a ser incluídos na categoria “doenças crônicas” (Tabela 15).

Os demais 10 pacientes apresentavam imunossupressão: 1 paciente, portador de câncer gástrico, operado há 1 ano, era esplenectomizado; 2 pacientes eram receptores de transplante renal e 1 paciente era portador de transplante de medula óssea, para o tratamento de leucemia mielóide crônica. Todos faziam uso de medicação imunossupressora; outro paciente, portador de leucemia mielóide crônica, foi internado para tratamento de pneumonia e necessitou quimioterapia para o tratamento da doença básica, indo a óbito. Outros 2 pacientes possuíam doença auto-imune: 1 paciente apresentava LES e CREST, em uso de azatioprina, cloroquina e prednisona em altas doses; o outro estava em tratamento com prednisona 20mg/dia por glomerulonefrite.

O oitavo paciente apresentava doença inflamatória (doença de Chrohn), em remissão com uso de prednisona (10mg/dia), há mais de 1 ano. Dos demais 2 pacientes portadores de neoplasia com imunossupressão, 1 recebeu quimioterapia para o tratamento de sarcoma epitelióide recidivado, e foi a óbito pela doença básica e piora da pneumonia. O outro paciente(nº 22), portador de neoplasia de pulmão com metástases hepáticas e na coluna, que havia realizado radioterapia há 2 meses, e usava 20 mg de prednisona/dia, foi a óbito, atribuído à doença básica.

Tabela 15 - Co-morbidades em 59 pacientes com PAC que internaram no HCPA para tratamento

Co-morbidades	Pacientes (N)	%
1. Tabagismo	36	61,0
2. DPOC	19	32,2
3. Enfisema sem critério para DPOC	3	5,1
4. Asma	8	13,5
5. Bronquite crônica	1	1,7
6. Sinusite atual	6	10,1
7. HAS	15	25,4
8. Cardiopatia hipertensiva e/ou isquêmica	10	16,9
9. Insuficiência cardíaca franca	7	11,8
10. AVC no passado	4	6,8
11. Doenças neurológicas degenerativas (doença de Machado-Joseph, Parkinson)	2	3,4
12. Diabetes	9	15,2
13. Etilismo	10	16,9
14. Hepatopatia	5	8,5
15. Insuficiência renal	2	3,4
16. Transplante	3	5,1
17. Neoplasias sólidas(7) e hematológicas(2)	9	15,2
18. Esplenectomia prévia	1	1,7
19. Anemia	4	6,8
20. Doença autoimune	2	3,4
21. TEP em tratamento	1	1,7
22. TVP em tratamento	1	1,7
23. Arterite de Takayasu	1	1,7
24. Doença de Chron	1	1,7
25. RGE	1	1,7
26. Hipertireoidismo	1	1,7
27. Adenoma de células Hurtle	1	1,7
28. Uso de corticóide por neoplasia sólida ou doença auto imune ou inflamatória	5	8,5
29. Doença subjacente com imunossupressão*	10	16,9
30. Doença crônica #	36	61,0

Doença crônica foi definida como doença cardíaca, pulmonar, renal, hepática ou diabetes mellitus.

*Doença subjacente com imunossupressão foi definida como esplenectomia, neoplasia hematológica, doença auto-imune, transplante; ou uso de medicação imunossupressora nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico (Yu *et al.*, 2002b); ou uso de 10 mg/dia ou equivalente nos últimos 3 meses (Lim *et al.*, 2001).

Examinando-se a relação entre doenças crônicas e óbitos, verificou-se não haver associação entre estas variáveis ($p=1,00$), embora o número de óbitos tenha sido maior entre os pacientes com doenças crônicas. Houve, também, uma maior frequência de óbitos entre os pacientes com imunossupressão, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,07$).

A apresentação radiológica inicial dos 59 pacientes que internaram com PAC (Tabela 16) mostrou predominância do padrão de broncopneumonia, que ocorreu em 59,3% dos casos. Pneumonia alveolar ocorreu em 23,7% dos casos, enquanto ambos padrões ocorreram em 15,2% dos casos. Pneumonia intersticial ocorreu em 1 caso somente (1,7%). Broncopneumonia obstrutiva ocorreu em 8,5% dos casos, naqueles pacientes portadores de

neoplasia de pulmão. Derrame pleural ocorreu em 22,0 % dos casos. Em 21 pacientes (35,6%), houve comprometimento de mais de um lobo ao RX de tórax:

Tabela 16 - Apresentação radiológica em 59 pacientes com PAC

Apresentação radiológica	Pacientes (n)	%
Broncopneumonia	35	59,3
Pneumonia alveolar	14	23,7
Pneumonia intersticial	1	1,7
Broncopneumonia e pneumonia	9	15,2
Broncopneumonia obstrutiva	5	8,5
Pneumonia com derrame pleural	13	22,0
Mais de um lobo comprometido	21	35,6
Total	59	100

Examinando-se os pacientes que tiveram comprometimento de mais de um lobo à apresentação inicial, observou-se que não tiveram maior mortalidade do que aqueles com comprometimento de apenas um lobo ($p=0,13$). Assim também, pacientes que apresentaram o padrão radiológico de broncopneumonia, não tiveram maior mortalidade do que os pacientes que apresentaram outros padrões ($p=0,68$). No entanto, observou-se que os pacientes com padrão de pneumonia alveolar tiveram maior mortalidade que os pacientes com outros padrões, e esta diferença apresentou uma significância limítrofe ($p=0,05$).

Quanto ao tratamento desses pacientes, a classe de antibióticos mais usados foi a dos beta-lactâmicos, que foram receitados para 72,9% dos pacientes (Tabela 17), predominando ampicilina-sulbactam. Os três pacientes que usaram penicilina procaína, receberam esse tratamento ambulatorialmente, o qual foi mudado na ocasião da internação. A 2ª classe de antibióticos mais usados foi a das fluoroquinolonas respiratórias, que foram receitadas para 22 pacientes (37,3%); e em 3º lugar, os macrolídeos, que foram prescritos para 11 pacientes (18,6%).

Do total, 16 pacientes não usaram betalactâmicos, em sua maioria recebendo quinolonas, macrolídeos ou sulfametoxazol-trimetoprin. Em 6 pacientes, sulfametoxazol-trimetoprin foi receitado ambulatorialmente, mas foi mantido no hospital como antibiótico único em somente 2 casos (casos 28 e 49); esses pacientes com PAC eram portadores de DPOC grave, nos quais havia concomitante exacerbação da DPOC, e esses obtiveram cura da pneumonia. Nos demais 4 pacientes, foi trocado por quinolona respiratória ou por combinação de outros antibióticos (casos 7, 12, 15 e 16). No caso 17, foi receitada para o tratamento de PAC em um paciente portador de rim transplantado, em imunossupressão, como parte de um regime amplo de cobertura antibiótica (Tabela 17).

Dos 43 pacientes que usaram betalactâmicos, 25 não usaram nem macrolídeos, nem quinolonas; 18 pacientes fizeram uso de beta-lactâmicos, macrolídeos ou quinolonas, concomitantemente ou seqüencialmente (Tabela 18).

Macrolídeos foram usados em 11 pacientes, em 9 casos combinados a beta-lactâmicos.

Examinando a mortalidade dos pacientes que usaram somente betalactâmicos (25 pacientes), observou-se que não tiveram maior mortalidade do que os pacientes que usaram betalactâmicos associados a outros antibióticos, ou somente outros antibióticos ($p=0,13$).

Quinolonas respiratórias foram usadas em 23 pacientes (39,0% do total). Em 10 pacientes, foram usadas posteriormente a antibióticos de outras classes, mais comumente beta-lactâmicos. Em 13 pacientes, as quinolonas respiratórias foram as únicas drogas usadas para o tratamento da pneumonia. Examinando-se os pacientes que utilizaram macrolídeos ou quinolonas em seu regime de tratamento, isoladamente ou combinados a outros antibióticos, observou-se que não houve diferença quanto à mortalidade, quando comparados aos pacientes que não usaram quinolonas ou macrolídeos em seu regime de tratamento ($p=0,41$).

Tabela 17 – Antibióticos usados para o tratamento de 59 pacientes com PAC

Antibiótico	N	%
1) Beta-lactâmicos	43	72,9
Ampicilina-sulbactam	35	59,3
Amoxicilina-clavulanato	9	15,2
Piperacilina-tazobactam	2	3,4
Cefalexina	1	1,7
Ceftriaxone ou Cefepime	7	11,9
Oxacilina	5	8,5
Penicilina procaína	3	5,1
Imipinem	3	5,1
Aztreonam	2	3,4
2) Quinolonas respiratórias (levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin)	23	39,0
3) Ciprofloxacina	1	1,7
4) Macrolídeos	11	18,6
5) Sulfametoxazol-trimetoprin	7	11,9
6) Vancomicina ou Gentamicina	10	17
7) Clindamicina	2	3,4
8) Ganciclovir	18	30,5
9) Fluconazol	1	1,7
Total de pacientes	59	100

Obs: a soma excede 59 pacientes, pois alguns pacientes receberam mais de uma classe de antibióticos.

As percentagens se referem ao número de pacientes que usaram cada antibiótico.

Tabela 18 –Antibióticos administrados para pacientes com PAC e sua relação com a mortalidade

Antibiótico	Pacientes(N)	%	Morreram
1 - Beta-lactâmicos	43	72,9	7
1.1 - Associados a quinolonas ou macrolídeos	18	30,5	3
1.2 – Beta-lactâmicos somente	25	42,4	4
2 – Quinolonas respiratórias (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina)	22	39,0	-
2.1 – Como droga única	13	22,0	1
2.2 – Associadas a outros antibióticos	10	16,9	-
3 – Macrolídeos	11	18,6	1
3.1 – Combinados a beta-lactâmicos	9	15,2	1
3.2 – Como droga única	2	3,4	0
4 –Macrolídeos ou quinolonas	33	55,9	4
4.1 – Macrolídeos ou quinolonas não associados a betalactâmicos	15	25,4	1
5 – Antibióticos não beta-lactâmicos	16	27,1	1
6 – Antibióticos não das classes macrolídeo ou quinolona	31	52,5	7
Total de pacientes	59	100	8

Todos os 7 pacientes que morreram por pneumonia eram do sexo masculino. Apesar disso, a associação entre sexo e óbito não alcançou significância estatística ($p= 0,23$). O risco de morte para o sexo masculino foi um pouco maior do que para o feminino, mas essa diferença também não foi estatisticamente significativa.

Do total de 59 pacientes, 57 tiveram sua sorologia realizada no laboratório americano (Tabela 29, Apêndice); 15 pacientes (31,5%) não tiveram coleta de soro da fase convalescente, 8 por terem ido a óbito e os restantes 7 por não retornarem dentro do prazo para revisão ambulatorial (dentro de 4 a 6 semanas, até um máximo de 12 semanas).

Desses 15 pacientes, cujo soro de fase convalescente não foi obtido para exame, apenas 3 pacientes apresentaram sororeatividade no soro de fase aguda, respectivamente os pacientes nº 19, 44 e 51 (Tabela 29, Apêndice). Os pacientes 44 e 51 foram a óbito, motivo pelo qual não temos soro da fase convalescente para exame. A paciente 19 não retornou para coleta, vindo a internar novamente depois de um ano, por infecção respiratória somente.

Do total, 2 pacientes (nº 22 e nº 32) ficaram sem avaliação sorológica para infecção por *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6; 7 pacientes tiveram avaliação sorológica somente da fase aguda, por outro motivo que não óbito; e finalmente, 1 paciente teve 2 amostras de soro somente da fase convalescente (Tabela 29, Apêndice), por problema de coleta (paciente nº 35).

Quanto aos resultados dessa sorologia, observa-se na Tabela 29 do Apêndice, que dos 57 pacientes cujo soro foi enviado para exame, apenas 7 pacientes apresentaram alguma sororeatividade aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 (Tabela 19).

Tabela 19 – Pacientes com PAC que apresentaram soropositividade a *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência indireta, realizada no laboratório de Doenças Infecciosas da Universidade de Kentucky

Pacientes	1ª amostra (fase aguda)	2ª amostra (fase convalescente)
1) ACB	< 8	1024
16) CAC	<8	32
19) MRS	16	-
35) SBG	< 8	128
40) WP	16	<8
44) CRCL	32	-
51) OJS	64	-

- amostra de soro não obtida

<8 significa Não Reagente

Quanto aos pacientes que apresentaram sororeatividade, somente possuem critério sorológico definitivo de infecção por *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 os pacientes de nº 1 e 35, por apresentarem aumento de 4 vezes no título de anticorpos séricos. Esses mesmos pacientes tiveram também critério definitivo pelo achado de antígeno urinário a *L pneumophila* sorogrupo1 em sua urina, por teste ELISA realizado em Porto Alegre, posteriormente confirmado no laboratório americano (Tabela 20).

Os demais 5 pacientes com títulos positivos de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 (Tabela 19), não satisfazem os critérios de infecção aguda: o paciente de nº 16, que era inicialmente não reagente, apresentou título de anticorpos na diluição 1:32, configurando um aumento de somente 2 vezes no título de anticorpos séricos; a paciente nº 19 foi reagente na diluição 1:16, porém não retornou para coleta de soro da fase convalescente. O paciente nº 40 apresentou título de anticorpos da fase aguda de 1:16, e foi não reagente na fase convalescente. O paciente nº 44 foi reagente na diluição de 1:32 e finalmente o paciente nº 51 foi reagente na diluição 1:64, porém, ambos foram a óbito, o que impossibilita sua avaliação sorológica para infecção por *Legionella*, por não possuírem soro de fase convalescente para exame.

A coleta de urina e a primeira amostra de sangue para exame foram colhidas na primeira semana de internação em 54 pacientes, em média após 4,2 dias, com um desvio padrão de 2,4 dias. Nos restantes 5 pacientes foram colhidas em média após 10 dias (Tabela 32, Apêndice).

O resultado do teste de antígenúria para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, no laboratório de pesquisa do HCPA, foi negativo em 56 pacientes, numa razão inferior a 2. Foi positivo em somente 3 dos 59 pacientes com PAC: são os pacientes de número 1, 35 e 39, cuja urina foi colhida respectivamente no 1º dia de internação, no 3º dia de internação e no 5º dia de internação. O teste do paciente número 1 foi realizado em urina armazenada em freezer

a -70°C por 5 meses; os dois outros pacientes tiveram a sua urina armazenada, no mesmo freezer, por respectivamente 3 meses e 2 meses, sendo ambas processadas concomitantemente no laboratório de pesquisa. Todas as urinas positivas foram novamente congeladas, e depois enviadas ao laboratório americano, o qual confirmou a positividade dos casos número 1 e 35; porém, a urina do paciente nº 39 foi negativa no laboratório americano, pois lá sua razão foi inferior a 3,0 (Tabela 20).

Tabela 20 – Resultados positivos do teste de antígeno urinário para *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 em 3 pacientes de uma série de 59 pacientes com PAC

Pacientes nº	No laboratório de pesquisas do HCPA		No laboratório americano	
	Resultado	Razão	Resultado	Razão
1)ACB	Positivo	6,06	Positivo	30
35)SBG	Positivo	16,3	Positivo	27
39)JPA	Positivo	13,47	Negativo	1,2

Obs: nos demais 56 pacientes, o teste foi negativo, pois sua razão foi inferior a 2

Dos 59 pacientes, 11 foram a óbito, dos quais 4 óbitos não foram atribuídos a pneumonia e sim à doença básica: foram os pacientes de número 22, 31, 47 e 54, portadores de neoplasia em estágio avançado e pneumonia (Tabela 14). Os demais 7 pacientes foram a óbito por pneumonia, o que confere uma mortalidade atribuível a PAC, em nossa série, de 11,9% .

Dos 48 pacientes que obtiveram cura da pneumonia, 33 (68,7%) estavam vivos após 12 meses (Figura 1).

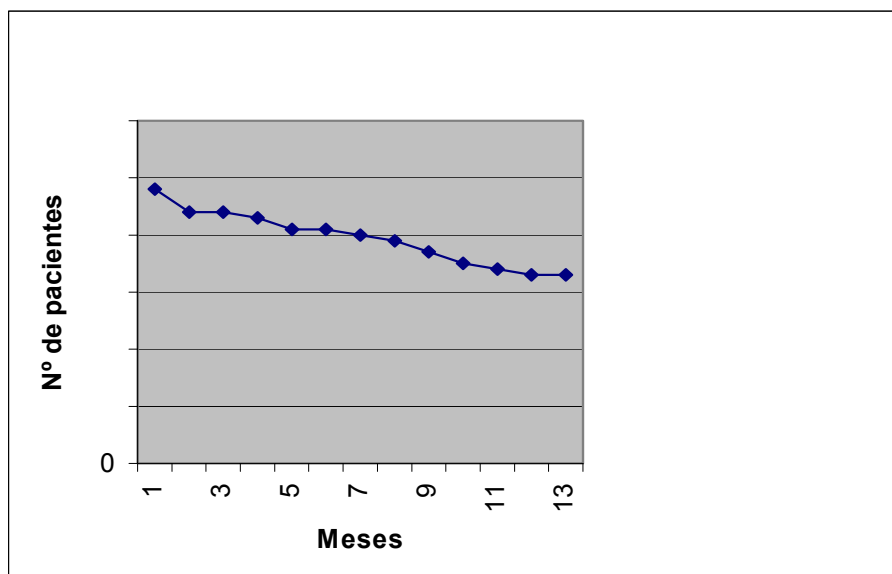


Figura 1 - Sobrevida de 48 pacientes com PAC pós-alta hospitalar

4.2.1 Descrição dos casos clínicos de PAC causada por *L pneumophila* sorogrupo 1:

4.2.1.1 Caso clínico número 1

ACB, 65 anos, branco, do sexo masculino, natural de Santiago(RS), procedente de POA, fumante pesado, portador de HAS, compareceu ao setor de emergência do HCPA em 19/7/00 com febre de 39,5°C, calafrios e mialgias, iniciados há 3 dias. O RX de tórax de 19/7/00 (Figuras 2 e 3) mostrava inúmeras lesões ácino-nodulares confluentes, de pequenas proporções, provavelmente consolidações acinares e centro lobulares, no LID, em seus segmentos basais e parte do segmento superior, e também no segmento lateral do LM .

Usou amoxicilina – clavulanato por 2 dias, porém, como o quadro clínico se agravasse, foi hospitalizado, queixando-se de cansaço e dores musculares generalizadas, diarreia aquosa, escarro amarelado, e temperatura axilar de 39,3°C. Apresentava leucocitose com aumento de bastões, hiponatremia e provas hepáticas alteradas, que se elevaram mais posteriormente, apesar de evolução clínica favorável (Tabelas 21 e 22).

Foi medicado com ampicilina-sulbactam por 6 dias, acrescida de claritromicina, seguidas de levofloxacina por 10 dias, obtendo cura clínica, com desaparecimento da febre e normalização do leucograma. O RX de tórax depois de 7 dias de tratamento (em 28/7/00), mostrava ainda extensa infiltração intersticial e focos de consolidação no LID e LM. Novo RX de tórax de 16/8/00 (Figuras 4 e 5), quase um mês depois, mostra regressão das lesões radiológicas em LID e LM. Porém, apesar da melhora clínica e quase normalização das provas de função hepática, mostra uma extensão mais acentuada das lesões de consolidação para o segmento superior, no LID e o aparecimento de nova consolidação, no LSD, que não havia nos RX de tórax anteriores. Tomografia computadorizada helicoidal com corte espesso, realizada quase um mês depois, em 21/9/00 (Figuras 6 a 9), mostrou ainda consolidação de baixa densidade em segmento superior e segmentos basais do LID; e confirmou a existência da nova consolidação em segmento posterior do LSD, que surgira em RX de tórax de 16/8/00. Essa CT mostra também enfisema centro lobular generalizado e opacidades lineares subpleurais, ao longo da face póstero-lateral do segmento basal posterior do LID.

CT helicoidal de tórax com corte espesso (> 8 mm), realizada ambulatorialmente, para controle, após 1 ano (10/10/01), mostra regressão completa das consolidações (Figuras 10 a 13), permanecendo somente o nódulo descrito no segmento basal posterior direito, com características inalteradas, assim como o enfisema panlobular difuso. Permaneciam muito tênues as opacidades lineares subpleurais ao longo da face póstero-lateral do segmento basal

posterior do LID.

Tabela 21 - Exames laboratoriais do paciente ACB na 1ª semana de tratamento

Exames laboratoriais:	21/7/00	23/7/00	25/7/00
Hematócrito (%)	42	40	41
Hemoglobina (g/dl)	14,1	13	13,3
Leucócitos totais (mm ³)	13,3	10,8	10,8
Neutrófilos bastonados (%)	8	16	2
Neutrófilos segmentados (%)	78	69	75
Linfócitos (%)	11	5	1
Monócitos (%)	2	8	7
Eosino (%)	zero	1	3
Mielócitos	-	1	-
Metamielócitos (%)	1	-	-
Na	127mEq/L	-	-

Tabela 22 - Provas de função hepática do paciente ACB e sua evolução até a alta hospitalar

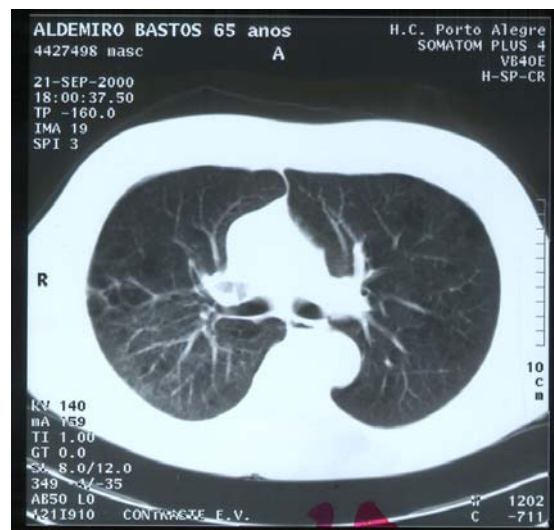
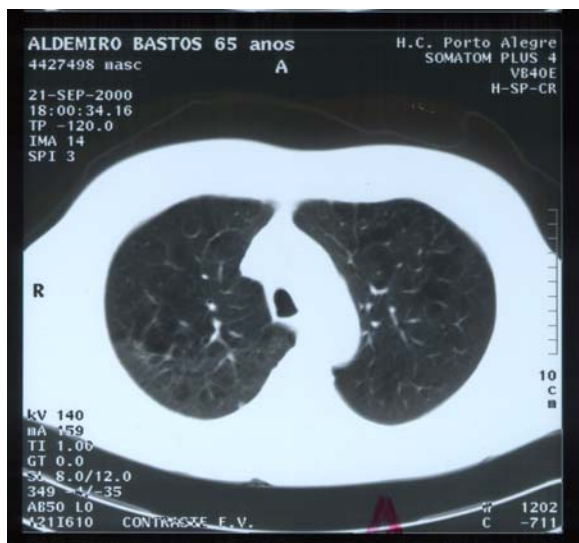
Teste	21/7/00	23/7/00	25/7/00	27/7/00	30/7/00	7/8/00
TGO(UI/L)	60	-	19	6	41	26
TGP (UI/L)	38	129	188	115	80	29
FA (UI/L)	374	-	885	672	622	485
Bilirrubinas totais (g/dL)	1	-	1,2	-	-	-
Bilirrubinas diretas(g/dL)	0,5	-	0,5	-	-	-



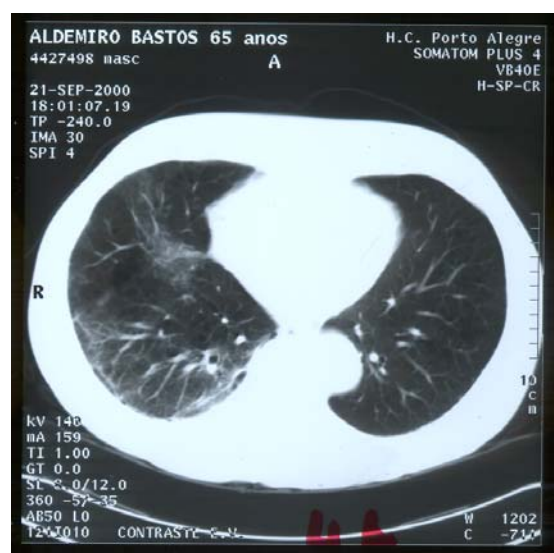
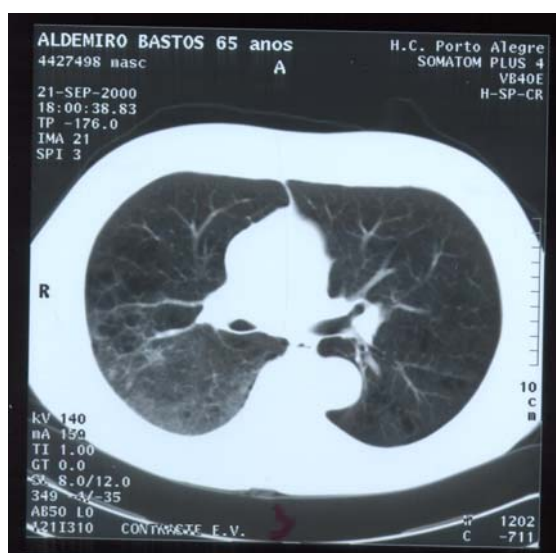
Figura 2 e 3 - RX de tórax de 19/7/00 mostrava inúmeras lesões ácino-nodulares confluentes, de pequenas proporções, provavelmente consolidações acinares e centro lobulares, no LID, em seus segmentos basais e parte do segmento superior, e também no segmento lateral do LM . Padrão radiológico: broncopneumonia.



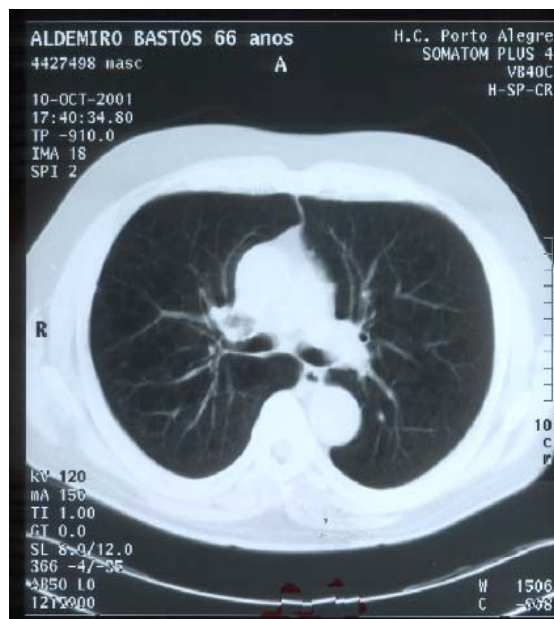
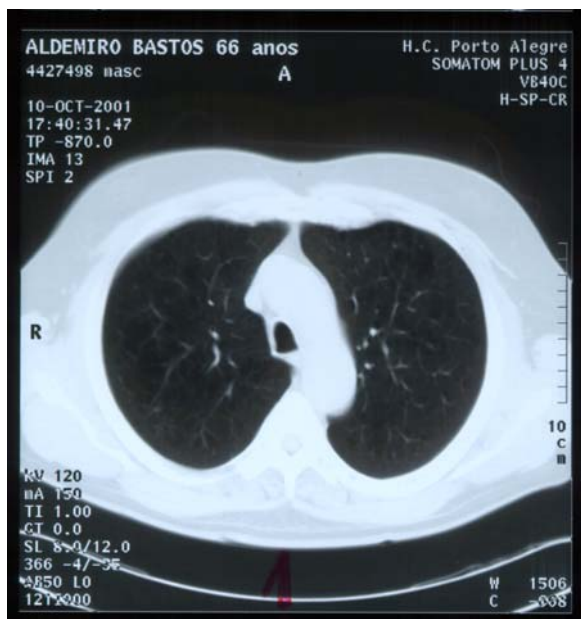
Figuras 4 e 5 – RX de tórax de 16/8/00, quase um mês depois, mostra regressão das lesões radiológicas em LID e LM. Porém, há extensão mais acentuada das lesões de consolidação para o segmento superior no LID, e nova consolidação no LSD, que não havia nos RX de tórax anteriores



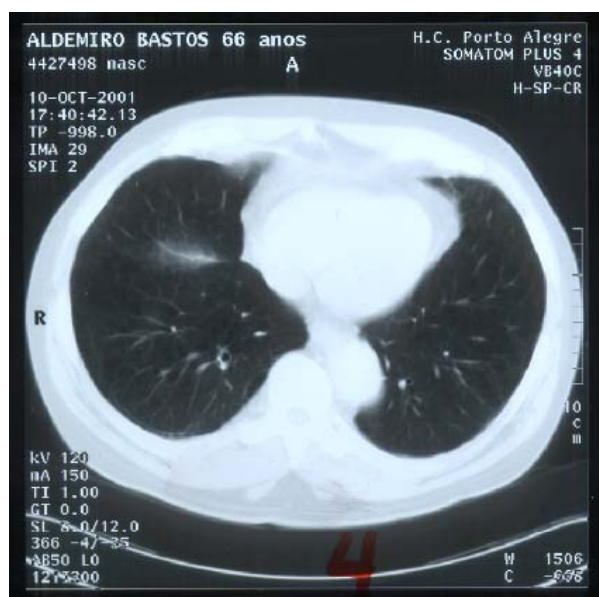
Figuras 6 e 7 – CT helicoidal de corte espesso de 8mm, de 21/9/00 confirma a existência da nova consolidação em segmento posterior do LSD, que surgira em RX de tórax de 16/8/00. Há enfisema centrolobular confluyente.



Figuras 8 e 9 - Tomografia computadorizada helicoidal com corte espesso, realizada em 21/9/00 mostra ainda consolidação de baixa densidade em segmento superior e segmentos basais do LID. Essa CT mostra também enfisema centro lobular generalizado e opacidades lineares subpleurais, ao longo da face póstero-lateral do segmento basal posterior do LID.



Figuras 10 e 11 - CT helicoidal de tórax com corte espesso de 10/10/01 mostra regressão completa das consolidações no LSD



Figuras 12 e 13 - CT helicoidal de tórax com corte espesso de controle de 10/10/01 mostra regressão completa das consolidações do LID.

4.2.1.2 *Caso clínico número 2*

SBG, 40 anos, branca, do sexo feminino, natural de POA e procedente de Cachoeirinha (RS), consultou na emergência do HCPA dia 3/2/01 com queixas de dor nas costas, febre de 38° C, tosse seca e vômitos. A dor era ventilatório-dependente, localizada em hemitórax posterior E, no seu ápice e terço médio. Negava sintomas de infecção de vias aéreas superiores.

A paciente era portadora de LES e CREST desde 1991, usando azatioprina 7,5 mg em dias alternados, cloroquina 250 mg/dia, prednisona 60 mg/dia; devido à hipertensão arterial, tomava captopril 100 mg VO/dia. Era portadora de insuficiência renal crônica e anemia, referindo duas internações anteriores por complicações de LES e CREST, durante as quais não apresentara pneumonia.

O RX de Tórax de 3/2/01 (Figuras 14 e 15) mostrava hemicúpulas diafragmáticas elevadas e focos de consolidação broncopneumônica nos segmentos basais, bilateralmente, e pequeno foco de consolidação broncopneumônica no segmento apical do LSD.

Foi medicada com amoxicilina VO, porém, como a febre aumentasse para 39,5°C na vigência de antibioticoterapia, e persistissem os sintomas, a paciente foi hospitalizada após 3 dias. Referia dispnéia intensa e chiado no peito; apresentou escarro amarelado, com raias de sangue, e febre de 38,6°C. Os exames laboratoriais mostraram um hematócrito de 30%, hemoglobina de 10 g/dL; 6 100 leucócitos com 10% de bastões, 76% de segmentados, 1,7% de eosinófilos. RX de tórax de 8/2/01 (Figuras 16 e 17), comparativamente ao anterior, mostrava uma progressão das consolidações nos lobos inferiores e principalmente no LSD, no qual se constituía em um bloco de consolidação alveolar segmentar. Recebeu levofloxacina EV, com melhora da febre e dos sintomas. Foram mantidos a prednisoma, azatioprina, cloroquina e captopril .A paciente teve alta, após 7 dias, por melhora clínica, com orientação de usar levofloxacina por mais 7 dias. RX de tórax realizado em 4/4/01 (Figuras 18 e 19) mostrava importante regressão das consolidações dos lobos inferiores e do LSD.

Nessa mesma data, tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução, sem contraste (Figuras 22 a 25), evidenciou alterações compatíveis com a doença reumatológica de base, difusamente em ambos pulmões, com predomínio nas metades inferiores e dorsais, em situação predominantemente subpleural: áreas de opacidades em vidro despolido; outras áreas revelando espessamento de septos interlobulares e intralobulares, e raras bronquiectasias de tração.

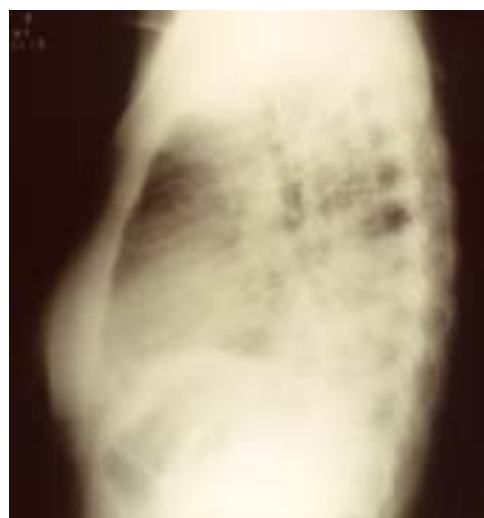
Havia áreas de consolidação restritas aos segmentos basais dos LsIs e no LSD, expressão de processo inflamatório infeccioso recente, em regressão.

RX de tórax realizado em 27/8/01 (Figuras 20 e 21), comparativamente aos anteriores já descritos, mostra regressão das consolidações inflamatório-infecciosas no LSD e LsIs (segmentos basais), persistindo as manifestações de pneumonia intersticial crônica decorrentes do LES e CREST, demonstradas sobretudo no estudo tomográfico de alta resolução.

A paciente faleceu 5 meses depois, por sepsis.



Figuras 14 e 15 - RX de Tórax de 3/2/01 mostra hemicúpulas diafragmáticas elevadas, focos de consolidação lobular, confluentes, nos segmentos basais, bilateralmente, e pequeno foco de consolidação broncopneumônica no segmento apical do LSD. Padrão radiológico: broncopneumonia.



Figuras 16 e 17 - RX de tórax de 8/2/01, comparativamente ao anterior, mostrava uma progressão das consolidações nos lobos inferiores e principalmente no LSD, no qual se constituía em um bloco de consolidação alveolar segmentar. Padrão radiológico: pneumonia alveolar.



Figuras 18 e 19 - RX de tórax realizado em 4/4/01 mostrava importante regressão das consolidações dos lobos inferiores e do LSD.



Figuras 20 e 21 - RX de tórax realizado em 27/8/01, comparativamente aos anteriores já descritos, mostra regressão das consolidações inflamatório-infecciosas no LSD e LsIs (segmentos basais), persistindo as manifestações de pneumonia intersticial crônica decorrentes do LES e CREST, como se comprova na CT de tórax de alta resolução.

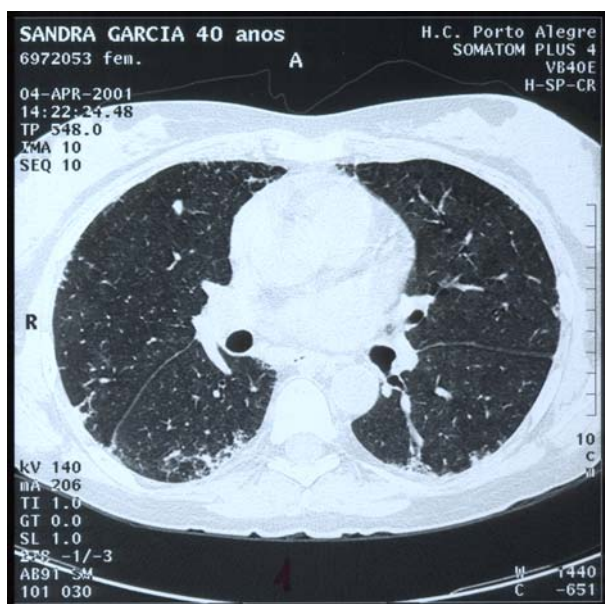


Figura 22

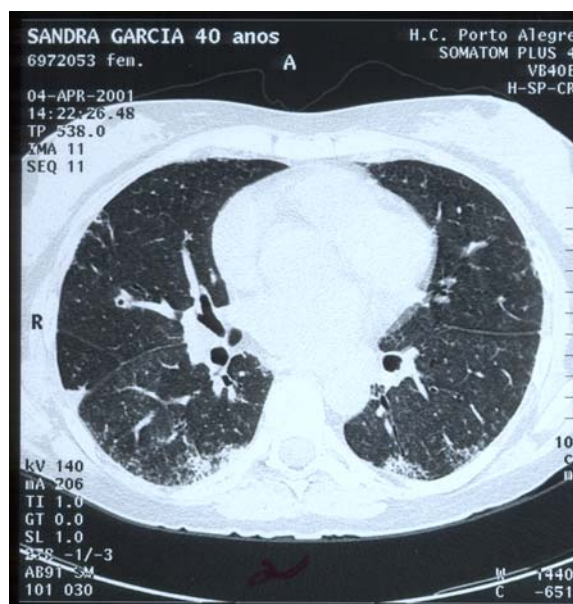


Figura 23

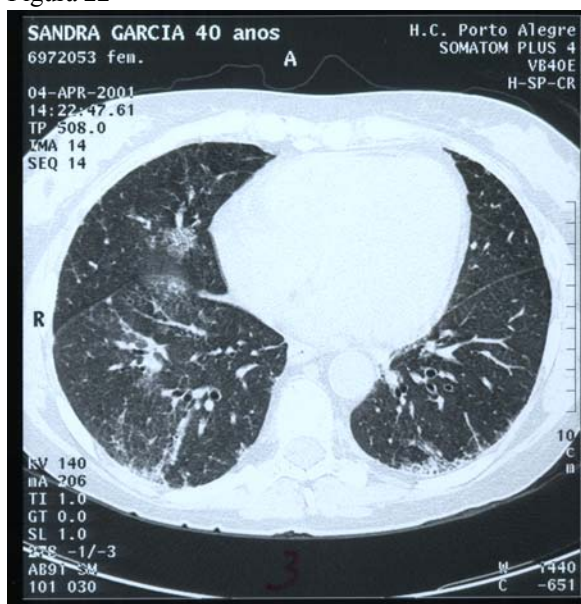


Figura 24



Figura 25

Figuras 22 a 25: CT de tórax de alta resolução de 4/4/2001 mostra difusamente, em ambos pulmões, com predomínio nas metades inferiores e dorsais, em situação predominantemente subpleural, opacidades em vidro despolido; espessamento dos septos interlobulares e intralobulares; restritas áreas de consolidação no LSD e nos lobos inferiores e raras bronquiectasias de tração.

4.2.1.3 Caso clínico número 3

JPA, masculino, 77 anos, de raça negra, natural de Montenegro e procedente de Porto Alegre(RS), veio à Emergência em 1º/3/01, confuso e desorientado, com queixas de febre de 38,5°C a 39°C há 24 horas, com pouca tosse e escarro amarelo escuro. Era portador de diabetes mellito e doença de Parkinson, em uso de levodopa e carbidopa. Apresentava incontinência urinária e temperatura axilar de 38°C.

O RX de tórax de 1º/3/01 (Figuras 26 e 27) mostrava foco de consolidação pneumônica em LID, e pequeno foco de consolidação broncopneumônica em segmento posterior do LSD.

O leucograma mostrava 31% de bastões. Apresentava infecção urinária. Foi medicado com ampicilina-sulbactam EV, com melhora clínica e laboratorial. Após 3 dias, apresentava 5% de bastões. Teve alta após 8 dias, com 3600 leucócitos e zero de bastões. Retornou após 1 mês para revisão, quando foi colhida a primeira amostra de soro para determinação de anticorpos a *Legionella*. Nessa ocasião, as provas de função hepática mostraram uma FA de 135 UI/L.

Decorridos 45 dias de sua 1ª interneação, foi novamente internado, devido a hiperglicemia persistente e recidiva de ITU por *K pneumoniae*, quando RX de tórax, em 16/4/01 (Figuras 28 e 29) mostrou regressão parcial dos focos de consolidação do LID. Nessa ocasião, apresentou fosfatase alcalina de 135 UI/L. Foi medicado com norfloxacina, com melhora clínica e laboratorial, tendo alta novamente. Fêz ressecção transuretral de próstata 2 meses depois, sem complicações.

O paciente teve morte súbita, de causa ignorada, em sua residência, 7 meses depois. RX de tórax realizado em 12/7/2001 (Figura 30) mostra regressão completa dos focos de consolidação.



Figuras 26 e 27 - RX de tórax de 1º/3/01 mostra foco de consolidação pneumônica em LID e pequeno foco de consolidação broncopneumônica em segmento posterior do LSD. Padrão radiológico: pneumonia alveolar e broncopneumonia.



Figuras 28 e 29- RX de tórax de 16/4/01 mostra regressão parcial dos focos de consolidação do LID.



Figura 30 – RX de tórax de 12/7/01 mostra resolução completa dos focos de consolidação em LSD e LID.

5 DISCUSSÃO

5.1 Do Plano Piloto

5.1.1 A metodologia de pesquisa e a escolha do delineamento do trabalho

O delineamento do estudo definitivo e a metodologia da pesquisa foram planejados com base nas observações realizadas durante a execução do plano piloto.

Os resultados da sorologia realizados em Porto Alegre, apesar de ainda não terem sido confirmados por laboratório de referência, mostravam-se na sua maioria negativos, pois 51(91,0 %) dos 56 pacientes com pneumonia cujo soro foi obtido mostraram-se não reagentes aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6. Somente 5 pacientes dos 56 testados (8,9%) tiveram soropositividade a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, porém, nas diluições de 1:20 e 1:40 .Além desses, 2 pacientes excluídos do estudo tiveram IgG de 1:40 (Tabela 9) . Nossa impressão inicial era de que esses títulos baixos não representavam infecção atual por *Legionella*, apesar de ainda não termos confirmação por laboratório de referência. Tínhamos um único resultado com título positivo em diluição mais alta (1:320), de paciente portador de PAC, que nos parecia ser o único caso de possível infecção por *Legionella*.

Dentre os pacientes com pneumonia nosocomial, somente um paciente tinha título sérico de anticorpos da classe IgG de 1:40, que nos parecia muito baixo para ser interpretado como possível infecção por *Legionella*; e nenhum tivera antígeno urinário positivo a *L pneumophila* sorogrupo 1 - o que sugeria não haver fonte de contágio de *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 em nossos hospitais.

Apesar de não termos obtido, até o momento, nenhum resultado positivo no teste de antigenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1, também no grupo de pacientes portadores de PAC, acreditávamos que havia a possibilidade de termos pneumonia por *L pneumophila* sorogrupos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 em nossa comunidade, já que 1 paciente com PAC do plano piloto tivera título único elevado de IgG para *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 (1:320). Pensamos, então, que seria mais apropriado pesquisar somente as PAC, para identificar aquelas causadas por *Legionella*. Sabíamos que a ocorrência de infecções por *Legionella* costuma ser cíclica, ocorrendo a cada 2 anos, com característica sazonal. Portanto, estávamos apenas no 1º ano de estudo, o que nos motivou ainda mais a continuar.

A seleção dos pacientes do plano piloto não poderia ser adotada para um estudo de

incidência, visto que não era representativa, na Santa Casa, de todas as unidades e enfermarias onde eram tratados os pacientes com pneumonia. Por esse motivo, e pelas dificuldades de formar na Santa Casa uma equipe suficientemente grande que pudesse abranger todas as internações por pneumonia, foi escolhido somente um hospital para a realização do trabalho.

O delineamento escolhido foi, então, um estudo de incidência das PAC que necessitassem de internação hospitalar, para a busca da etiologia das PAC por bactérias atípicas, a ser realizado somente no HCPA, durante 1 ano calendário, a exemplo dos estudos levados a termo na literatura. Os pacientes HIV-positivos, que possuem um algoritmo de tratamento completamente à parte, não constando das recomendações para o tratamento empírico das PAC nos consensos internacionais, foram excluídos no planejamento do estudo definitivo. As gestantes também foram excluídas, assim como os menores de 18 anos.

Na realização do estudo definitivo, optamos por enviar as amostras de soro, para dosagem de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, diretamente a laboratório de referência americano, porque necessitávamos também da dosagem de anticorpos IgM, que não era possível pelo *kit* da “Microbescope”: ao detectar anticorpos somente da classe IgG, poderia deixar de fazer o diagnóstico de infecção por *Legionella* nos pacientes que somente produzem anticorpos da classe IgM a essa bactéria (Zimmerman *et al.*, 1982). Aproveitamos para enviar as amostras de soro do plano piloto, que tinham sido positivas aqui, pelo *kit* da “Microbescope”, para o mesmo laboratório americano, para aferição dos resultados obtidos no HCPA.

Quanto ao teste do antígeno urinário, encomendamos novo *kit* ao mesmo fabricante, e recomeçamos a testagem no laboratório de pesquisa do HCPA.

5.1.2 Resultados do plano piloto

5.1.2.1 Características da população estudada

Dos 75 pacientes inicialmente selecionados para estudo, foram excluídos 17 pacientes: 14 pacientes cujo RX de tórax na avaliação evolutiva não confirmou a existência de infiltrado radiológico; 2 pacientes em que foi diagnosticado TBC pulmonar em atividade; e um paciente cujo diagnóstico de leptospirose foi realizado por sorologia no decorrer do estudo, que obteve cura e alta. Esse paciente tinha inicialmente dosagem de anticorpos IgG a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, colhido na fase aguda da doença, de 1:40, que posteriormente, foi não reagente nos EUA. Teve-se a convicção de que deveríamos excluir esse paciente do grupo de pneumonias para estudo, assim como os portadores de TBC pulmonar, por ser muito

improvável que tivessem concomitantemente infecção por *Legionella* – pois só fora encontrado *Legionella* como agente de pneumonia combinada a pneumococo, *M pneumoniae*, *C pneumoniae*, vírus, *H influenzae*, *C burnetti* (Kirby *et al.*, 1980; Bates *et al.*, 1992; Lieberman *et al.*, 1996; Vergis *et al.*, 2000).

A população de 58 pacientes testados no plano piloto foi heterogênea, compondo-se de pacientes com pneumonia nosocomial e pacientes com PAC, incluindo HIV-positivos.

Quanto às co-morbidades existentes nesse grupo de 58 pacientes, 24 pacientes (41,3%) eram portadores de doenças subjacentes com imunossupressão: 20 pacientes (34,5% do total) eram HIV-positivos; 3 pacientes eram portadores de neoplasia hematológica em uso de medicação imunossupressora em altas doses e 1 paciente tinha aplasia de medula, usando corticóides em altas doses.

Os pacientes com co-morbidades, têm uma mortalidade por PAC maior. Fine *et al.* (1997) identificaram fatores de risco para morrer por PAC, baseando-se em um escore de pontos atribuídos a idade, gênero, exames laboratoriais e co-morbidades. As co-morbidades utilizadas para classificação, nesse escore de pontos, são: neoplasia, ICC, doenças vasculares cerebrais, doença renal ou hepática; quanto mais co-morbidades, maior a pontuação do paciente. Os resultados foram validados, retrospectivamente, em 38 000 pacientes hospitalizados com PAC, de 1966 a 1995. Nas categorias I e II, os pacientes são tratados ambulatorialmente, por possuírem um risco de morte de 0,1 a 0,6%. A categoria III compreende os pacientes que requerem uma breve internação para tratamento; as categorias IV e V requerem internação mais prolongada, e sua mortalidade varia entre 8,2% e 29,2%.

Na Tabela 10, observamos que, dos 58 pacientes com pneumonia, 23 (39,6%) eram portadores de doenças crônicas definidas como doença cardíaca, renal, hepática, pulmonar ou diabetes mellitus; foram mais prevalentes cardiopatias (20,6%), pneumopatias (20,6%) e diabetes mellitus (13,8%)

Dos 28 pacientes não HIV-positivos, 7 morreram (25%): 5 eram portadores de cardiopatia, pneumopatia ou diabetes mellito; 1 paciente tinha imunossupressão e a última paciente, sem co-morbidade, tinha 87 anos. Observamos, assim, que nossa mortalidade de 21,4% (excluindo-se o paciente com imunossupressão), está de acordo com a mortalidade da literatura (FINE *et al.*, 1997).

Excluindo-se os 28 pacientes com co-morbidades, já citados, e os 20 HIV-positivos, restam 11 pacientes, que não foram incluídos na categoria “imunossupressão”, nem eram portadores de doenças crônicas, conforme classificação adotada: 2 pacientes internaram em coma por AVC, portadores de pneumonia nosocomial, cujo óbito não foi atribuído

primariamente a pneumonia, mas à doença básica; 2 pacientes eram somente tabagistas, obtendo cura; e, por fim, dos 5 pacientes que não apresentavam nenhuma co-morbidade, somente uma paciente, de 87 anos, foi a óbito por pneumonia. Idade maior que 65 anos é fator de mau prognóstico (Bartlett, 1999).

Do grupo de 10 pacientes com pneumonia nosocomial, portanto, 5 pacientes foram a óbito, mas esses não foram atribuídos a pneumonia. Dos restantes 5 pacientes, somente 1 paciente de 74 anos foi a óbito por pneumonia – era portador de cardiopatia e sequelas pulmonares de TBC pulmonar.

Dos nossos 48 pacientes com PAC, 20 eram HIV-positivos. Em pacientes HIV-positivos, com CD4 acima de 500, é raro ocorrer infecções oportunistas, mas infecções pulmonares bacterianas são comuns. À medida que diminui a contagem de CD4, torna-se mais freqüente a infecção pelo BK, e abaixo de 200 células/mm³, surgem as infecções oportunistas. As PAC bacterianas em HIV-positivos com CD4 > 200 geralmente são causadas por pneumococo, *H influenza* e outros estreptococos, e sua incidência é diminuída pela profilaxia com SMX-TMP.

Pneumonia é a causa mais comum de morte entre pacientes HIV-positivos, os quais têm risco 100 vezes maior que os HIV negativos de contrair pneumonia pneumocócica. Excluindo-se as pneumonias causadas por *P carinii* ou por BK, o tratamento das PAC em HIV-positivos é semelhante ao tratamento em pacientes não infectados pelo vírus HIV (Bartlett, 1999).

Foram identificados, por análise multivariada, os fatores de risco para contrair PAC por *Legionella*, sendo esse risco 41,9 vezes maior para pessoas com AIDS, quando comparados à população sem AIDS (Marston *et al.*, 1994). Os vários relatos de pneumonia por *Legionella* em pacientes com AIDS (Mirich, *et al.*, 1990; Bangsberg, *et al.*, 1990; Blatt *et al.*, 1994; Lee & Selwyn, 1998; Park *et al.*, 2001), nos motivaram a procurar infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 também em nossos pacientes HIV-positivos. Em estudo multicêntrico de 441 pacientes HIV-positivos, a pneumonia por *Legionella* alcançou uma incidência de 3% (Murray *et al.*, 1984), enquanto em uma série de 180 pacientes HIV-positivos com PAC internados na Univ Johns Hopkins (Mundy *et al.*, 1995), a incidência foi de 4%. Em nenhum dos 18 pacientes HIV-positivos de nossa série cujo soro foi examinado, porém, foi detectada qualquer reatividade sorológica à infecção por *Legionella*; nem foi positivo o teste de antigenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1.

Para alguns autores, a ocorrência de legionelose em HIV-positivos também foi rara: Ferrer *et al.*, (1992), realizando imunofluorescência direta em material respiratório colhido

por broncoscopia em 66 pacientes com 77 episódios de febre e infiltração pulmonar, detectou somente 1 caso de infecção pulmonar por *Legionella*. Rodero *et al.* (1995) não detectaram nenhum caso de legionelose, por broncoscopia com LBA, em 61 pacientes HIV-positivos, em profilaxia com pentamidina, de 1990 a 1993; desses, 42 pacientes não haviam recebido nenhum antibiótico antes do procedimento. No mesmo período, porém, a bactéria foi isolada de 18 pacientes com PAC, não HIV-positivos, no mesmo hospital.

Para Park *et al.* (2001), que examinaram 112 pacientes HIV-positivos com PAC, houve 5 casos de PAC por *Legionella* (5%); enquanto que entre os HIV-negativos detectaram 32 casos (8%); propõem que a depressão das respostas humorais em sua população de pacientes HIV-positivos, (dos quais 92% tinham CD4 < 500 células/ μ L, e 67% tinham CD4 < 200 células/ μ L) justifica a menor detecção de legionelose em seu estudo, que costuma ser mais alta em sua área geográfica. A mortalidade entre os HIV-positivos foi 8,9%.

Dos nossos 20 pacientes HIV-positivos que tiveram PAC, 6 pacientes (30%) morreram. Não se dispõe, porém, da taxa de CD4 desses pacientes.

A ocorrência de legionelose em pneumonias nosocomiais, pela transmissão de foco hospitalar, tem sido relatada na literatura com uma incidência de 3% a 47% dos casos de pneumonias nosocomiais em hospitais onde o sistema de distribuição de água esteja contaminado (Johnson *et al.*, 1985; Muder & Yu, 2001). Para a investigação dos surtos nosocomiais, tem sido utilizado, principalmente, o teste de antígenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1 e a sorologia, pois a cultura é de difícil execução, e menor sensibilidade.

Os técnicos do CDC de Atlanta (EUA), examinando amostras de água cuja cultura para *Legionella* tinha sido inicialmente negativa ou “com mínima contaminação”, constataram que as mesmas continham alta quantidade de colônias de *Legionella* quando processadas por técnicos experientes (Fiore & Butler, 1998). A conduta proposta pelo “CDC” e pelo “HIPAC” (“Hospital Infection Control Practices Advisory Committee”), para os hospitais que ainda não detectaram legionelose nosocomial, é que todas as pneumonias nosocomiais sejam investigadas por cultura, antígeno urinário e sorologia; e se proceda à investigação das fontes de água possivelmente contaminadas no hospital, somente a partir do momento em que seja encontrado o 1º caso de pneumonia nosocomial por *Legionella*; ou quando ocorram 2 possíveis casos em 6 meses (CDC, 1997).

Nesse estudo 10 pacientes apresentaram pneumonia nosocomial, 3 provenientes do HCPA e 7 da Santa Casa, dos quais nenhum teve antígeno urinário a *Legionella* positivo. Somente um paciente com pneumonia nosocomial (paciente nº 7, Tabela 9) teve IgG positiva a *L pneumophila* sorogrupos 1-6 (na diluição 1:40), em Porto Alegre. Esse paciente era

portador de leucemia mielóide aguda desde há 3 meses. Após internar e realizar novo ciclo de quimioterapia, apresentou neutropenia febril com plaquetopenia e consolidações alveolares; recebeu tratamento empírico com sulfametoxazol-trimetropin, eritromicina e anfotericina B; Foi a óbito, porém, por insuficiência respiratória. Não houve confirmação desse resultado no laboratório americano, por falta de material para enviar, porém, a positividade de 1:40 para *Legionella pneumophila* não poderia ser interpretada como possível infecção pela bactéria. A impressão final era de que não tínhamos nenhum paciente com possível pneumonia nosocomial por *Legionella*, pelo menos até a obtenção dos resultados do laboratório americano confirmando ou não os resultados sorológicos obtidos.

5.1.2.2 Resultados da sorologia e do antígeno urinário

A sorologia positiva obtida em Porto Alegre foi em diluições muito baixas. Houve 2 pacientes (pacientes nº 7 e 32, Tabela 9) que tiveram resultado de IgG: 1:40; esses pacientes, porém, não tiveram suficiente material para ser enviado ao laboratório americano para confirmação. Houve outros 4 pacientes com dosagem de anticorpos IgG positiva (realizada em Porto Alegre), nas diluições 1:20 e 1:40 que foram negativos no laboratório americano (Tabela 11), mostrando serem esses resultados falso-positivos ou até mesmo reações inespecíficas. Desses pacientes, 2 foram excluídos do estudo, um porque não foi confirmado infiltrado radiológico, e o outro por leptospirose. Somente 1 paciente com PAC, cujo resultado em Porto Alegre foi positivo na diluição 1:320 (6ª diluição), confirmou-se positivo nos EUA, também na 6ª diluição (1:256).

O paciente referido era portador de PAC, tendo sido internado na Santa Casa em 25/4/00 para tratamento. Na ocasião, seu quadro clínico e laboratorial mostrou-se compatível com PAC por *Legionella*: teve antecedentes de diarreia, apresentou febre alta (39°C), enzimas hepáticas elevadas, falta de resposta ao uso de beta-lactâmico por 7 dias (cefuroxime associado a clindamicina). Houve aumento das consolidações radiológicas e piora do hemograma, com surgimento de formas jovens, acentuação da leucocitose e do desvio à esquerda. Ao ser medicado com eritromicina, apresentou melhora clínico- radiológica, obtendo alta em 15 dias.

Esse paciente colheu urina, para exame de antígeno urinário, 17 dias depois de sua internação, sendo esse exame negativo. Apesar de ter comparecido ao ambulatório de pesquisa, para revisão de sua pneumonia, 68 dias após a alta hospitalar, não realizou a segunda coleta de soro anticorpos, conforme solicitado na ocasião. Assim, não se pode fazer o diagnóstico definitivo de pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6; porém, o

diagnóstico é muito provável, e pode ser considerado diagnóstico de certeza, conforme critério de alguns autores (Yu & Vergis, 1998). Resultados negativos no teste do antígeno urinário não excluem infecção por outros sorogrupos ou espécies de *Legionella*.

5.2 Do Estudo Definitivo

5.2.1 Seleção e características da população estudada

A estratégia de seleção dos pacientes, tomando para análise os pacientes admitidos com diagnóstico provisório de PAC, é utilizada por muitos pesquisadores. Alguns examinaram todos os pacientes admitidos com qualquer diagnóstico de doença respiratória (Park *et al.*, 2001), mas outros não relataram como obtiveram o grupo de pacientes com PAC (Fang *et al.*, 1990; Bates *et al.*, 1992; Mundy *et al.*, 1995) Marston *et al.* (1997) adotaram o critério de revisar as admissões diariamente, examinando os pacientes com diagnóstico de pneumonia e outros diagnósticos relacionados como DPOC, “infiltrado pulmonar”, etc; posteriormente, revisaram os prontuários de 268 pacientes pelo CID de alta (pela classificação do Código Internacional de Doenças-9, códigos 480-487) para confirmar os diagnósticos de pneumonia. Constataram esses autores que o seu critério de seleção de pacientes foi capaz de identificar mais de 91% dos pacientes com PAC que tinham sido incluídos em sua seleção.

O presente estudo seguiu a metodologia desses pesquisadores (adotando o CID –10), limitando-se, porém, ao exame dos pacientes internados com o diagnóstico de pneumonia ou insuficiência respiratória, pois observamos que dificilmente um paciente que tivesse internado com CID de DPOC ou outro CID (febre, dispnéia, dor torácica), tinha infiltrado pulmonar ao RX de tórax, compatível com pneumonia. Mesmo os pacientes com neoplasia pulmonar, ou somente febre, acompanhada de quaisquer queixas respiratórias, costumavam internar com CID de pneumonia, pela suspeita clínica de infecção.

Quanto aos critérios de inclusão usados, são aqueles adotados na maioria dos estudos de PAC realizados (Marrie *et al.*, 1989; Bates *et al.*, 1992; Mundy *et al.*, 1995; Lieberman *et al.*, 1996; Lim *et al.*, 2001), baseados principalmente no pioneiro estudo de Fang *et al.* (1990), nos critérios de classificação da etiologia das PAC de Marrie (1998), e, finalmente, nos critérios diagnósticos da ATS (ATS, 2001).

Os critérios de exclusão e de classificação dos pacientes utilizados nessa pesquisa baseiam-se, principalmente, nos critérios propostos pela ATS, em 2001. A idade não foi mais usada, no último consenso da ATS, para classificar os pacientes, porque, isoladamente, demonstrou pouco impacto sobre a etiologia da PAC. Os fatores utilizados foram: 1) existência ou não de co-morbidade 2) existência de fatores modificadores acarretando maior

risco para pneumococo resistente ou para bacilos entéricos Gram-negativos ou *Pseudomonas*. Como fatores de risco para infecção por bacilos entéricos Gram-negativos, o Consenso considera a presença de um ou mais dos seguintes fatores: residência em casas para idosos, doença cardiopulmonar prévia, co-morbidades múltiplas e antibioticoterapia recente; fatores de risco para PAC por *P aeruginosa* são doença estrutural pulmonar, corticoterapia > 10 mg/dia, antibioticoterapia de amplo espectro por mais de 7 dias no último mês, má nutrição e imunossupressão por leucopenia (ATS, 2001).

Os portadores de traqueostomias, bronquiectasias, ou fibrose cística foram excluídos dessa pesquisa; assim como os pacientes com hemiparesia por seqüela de AVC, acamados por outras doenças crônicas ou procedentes de casas para idosos. Foi adotado como critério de exclusão os pacientes com doença pulmonar estrutural porque esses pacientes têm infecções respiratórias de repetição, com várias internações hospitalares anualmente, o que propicia a colonização por germes hospitalares, especialmente bacilos entéricos Gram-negativos e *Pseudomonas*; os pacientes com traqueostomias permanentes também têm maior facilidade de colonização crônica por bactérias, seja da comunidade, seja hospitalar, o que talvez diminuiria a chance de encontrar infecção por *Legionella* nesse grupo de pacientes. Os pacientes acamados ou com hemiparesia por AVC, com alteração dos reflexos da deglutição, apresentam maior risco de contraírem pneumonia por aspiração (Fang *et al.*, 1990), o que levaria mais freqüentemente ao achado de flora mista do que *Legionella* como causa de pneumonia.

Recentemente, chegou-se à conclusão de que os pacientes residentes em instituições para o cuidado de idosos, prisões ou instituições semelhantes, vivem num ambiente com características semelhantes ao ambiente hospitalar, sendo mais adequado classificá-los como portadores de pneumonia institucional (Marrie, 1998). No último consenso da ATS (2001), porém, os pacientes que residem em casas para idosos, são incluídos nas recomendações para o tratamento das PAC, como tendo risco de infecção por bacilos entéricos Gram-negativos (Tabela 3). O papel dos Gram-negativos na etiologia das PAC é controverso, e esses organismos não precisam ser considerados na etiologia das PAC, exceto pela sua possibilidade como causa de pneumonia em pacientes residentes em casas para o cuidado de idosos (ATS, 2001). Esses pacientes também foram excluídos dessa pesquisa, por serem classificados como portadores de pneumonia institucional (Marrie, 1998) e para evitar o aparecimento de casos de PAC por bactérias Gram-negativas. Há relatos de surtos de pneumonia por *Legionella* em casas para idosos, no entanto, são raros, e há controvérsias sobre sua classificação adquiridos na comunidade ou como nosocomiais (Loeb *et al.*, 1999).

Em todas as pesquisas são excluídos os pacientes em que não se confirmam os critérios de inclusão ou possuem critérios de exclusão. Para Fang *et al.* (1990), 6 pacientes (1,5%) foram excluídos porque tinham tido alta hospitalar nos 7 dias anteriores à atual internação por pneumonia, tendo, portanto, risco de pneumonia nosocomial; em 4,7% dos pacientes não foi confirmado infiltrado radiológico compatível com pneumonia; 7 pacientes (1,7%) não preencheram os critérios clínicos de pneumonia; e em 12 pacientes (3,0%), outras patologias mimetizaram pneumonia, mais freqüentemente a insuficiência cardíaca congestiva. Marrie *et al.* (1989) excluíram os pacientes que tinham tido alta hospitalar nos 10 dias anteriores ao diagnóstico da pneumonia, para não incluir pneumonias nosocomiais. Posteriormente, esse mesmo autor recomendou que pacientes com alta hospitalar nos 15 dias anteriores ao diagnóstico da pneumonia, não deveriam ser incluídos nos estudos de PAC (Marrie, 1993).

No presente estudo, 226 pacientes não foram incluídos por várias razões: pela idade; por terem tido alta nos 15 dias anteriores (4,8%), por serem HIV-positivos, portadores de traqueostomias ou doença estrutural pulmonar; por serem acamados, ou portadores de hemiparesia. Outros 188 pacientes (34%), não tinham infiltrado radiológico nas primeiras 48 horas de internação; em outros 109 pacientes (19,4%), os critérios clínicos ou radiológicos de pneumonia não se confirmaram na primeira semana de internação, por isso foram excluídos (Tabela 12).

Posteriormente, foram excluídos pelo estudo clínico-radiológico evolutivo mais 21 pacientes com patologias que mimetizavam pneumonia, sendo as mais comuns DPOC agudizado (Tabela 13).

Dos 59 pacientes com PAC, 66,1% eram homens, evidenciando um risco aumentado de PAC para o sexo masculino, o que está de acordo com a literatura (Marrie *et al.*, 1989; Fang *et al.*, 1990; MARSTON *et al.*, 1997).

Do total de 59 pacientes, 28 (47,4%) eram maiores de 60 anos de idade; a média de idade foi 57,6 anos. Dos 59 pacientes, 36 (61,0%) apresentavam co-morbidades como neoplasias, cardiopatia, doença pulmonar, hepatopatia ou diabetes mellitus. Desses, 50% apresentavam mais de uma co-morbidade (Tabela 15). Dentre as co-morbidades, a mais freqüente foi o tabagismo, que incidiu em 61,0 % dos pacientes, seguida de doenças pulmonares crônicas, que incidiram em 31 pacientes (52,5%); cardiopatia incidiu em 18 pacientes (30,5%), etilismo incidiu em 10 pacientes (16,9%); diabetes mellitus e neoplasias incidiram em 9 pacientes cada (15,2%).

Tabagismo é fator de risco para adquirir PAC (Farr *et al.*, 2000). Estudo realizado por

pesquisadores (Almirall *et al.*, 1999), em 250 pacientes com PAC, comparados a 475 controles, mostrou que os fumantes têm risco de contrair PAC de 1.88 a 2.14, com tendência de aumento, quanto maior a quantidade de cigarros diários ou o tempo de adição; com uma redução de 50% desse risco, decorridos 5 anos desde a cessação do hábito de fumar. O risco de contrair PAC, atribuível ao tabagismo, após o ajuste para DPOC, foi de 23%.

Observa-se na Tabela 24 a incidência de co-morbididades e a mortalidade por PAC de vários estudos, com uma prevalência semelhante de doenças pulmonares crônicas nas várias séries relatadas, exceto para Porath *et al.* (1997), cuja população tem uma média de idade de 49 anos e uma percentagem de tabagismo de somente 26,9%, relativa somente aos pacientes que fumavam na ocasião do estudo, pois os ex-fumantes não foram relatados. Esses autores (Porath *et al.*, 1997), tiveram como critério de exclusão os pacientes portadores de neoplasia de pulmão, assim como o fizeram Lim *et al.*, (2001), cuja taxa de neoplasias também foi pequena.

Alguns estudos (Marrie *et al.*, 1989; Fang *et al.*, 1990), assim como o presente estudo, incluíram os pacientes com neoplasia de pulmão, desde que o infiltrado pulmonar e o quadro clínico fossem consistentes com pneumonia.

A necessidade de classificar os pacientes em imunossuprimidos surgiu com o aumento, nas últimas décadas, do número de pacientes com neoplasias, em tratamento com drogas imunossupressoras como metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina, 6-mercaptopurina e outras, causadoras de alteração da defesa imune celular; com o uso de corticóides em altas doses, como parte do esquema de tratamento para neoplasias, ou em doses menores, como tratamento de manutenção para doenças autoimunes ou doenças inflamatórias; com a epidemia da AIDS e aumento do número dos transplantes.

Quanto aos pacientes classificados como imunossuprimidos, os critérios para essa classificação variam, conforme vários autores. Por definição, paciente imunocomprometido é aquele suscetível a infecção por organismos pouco virulentos para o hospedeiro normal; infecção oportunística é aquela causada por microorganismos relativamente benignos ou pouco virulentos para o hospedeiro normal (Fishman, 1998).

Assim, desde o final da década de 80, vários pesquisadores tiveram a preocupação de distinguir, dentre os pacientes com PAC, aqueles que apresentavam imunossupressão, na tentativa de definir fatores prognósticos da PAC (Tabela 23).

O primeiro trabalho sobre pacientes com PAC que necessitaram hospitalização para tratamento, o qual definiu um grupo de pacientes com imunodepressão, foi o de Fang *et al.* (1990). Esse estudo distinguiu 3 grupos de pacientes: 1º) pacientes com doenças crônicas,

representando 33,2% do total; 2º) pacientes com imunossupressão, definida como a presença de neoplasia hematológica ou tumor sólido, neutropenia ou administração crônica de corticóides; 3º) pacientes sem co-morbidades, que corresponderam a 30,6%. Nesse trabalho, os autores não especificam se os pacientes com AIDS, que não fez parte da definição de imunossupressão, foram incluídos na categoria neutropenia, porém provavelmente o foram. AIDS ocorreu nessa série de pacientes, colhidos entre 1986 e 1987, em 2,5% do total, correspondendo a 9 pacientes. Houve uma correlação significativa entre maior mortalidade por PAC e presença de imunossupressão ($P < 0,0001$, pelo teste do Qui-quadrado).

Os pesquisadores do CDC definiram imunossupressão como presença de AIDS, uso de corticóide ou quimioterapia (incluindo ciclofosfamida, adriamicina ou outras drogas), sem especificação de período de uso. Também foi adotada a classificação de “portadores de câncer” para aqueles doentes que tivessem apresentado neoplasia (caracterizada como neoplasia sólida ou hematológica) em qualquer momento de sua vida, excetuando-se câncer de pele. Foi classificado como tabagista todo indivíduo que fumasse mais de 10 cigarros/dia (Marston *et al.*, 1994).

O estudo de Mundy *et al.* (1995), realizado em Baltimore entre 1990-91, é aquele que apresenta, até o momento, a maior taxa de pacientes com imunossupressão – 57% dos 359 pacientes admitidos com PAC tinham imunossupressão, definida como ser portador do vírus HIV, ou ter hipogamaglobulinemia; ou ser portador de neoplasia sólida ou hematológica; ou ter usado terapia imunossupressora; ou em pós-transplante. Terapia imunossupressora foi definida como uso de corticóides em dose maior do que 15 mg/dia por mais de 21 dias no ano que precedeu o diagnóstico; uso de ciclosporina ou azatioprina à admissão; ou OKT3 ou ATG ou quimioterapia nos últimos 3 meses. No grupo dos imunossuprimidos, 180 pacientes eram HIV-positivos, e 41 pacientes tinham outras causas de imunossupressão. Houve 164 pacientes considerados imunocompetentes, portadores, porém, de co-morbidades classificadas como “doenças crônicas” (Tabela 23). A mortalidade geral foi 9,1%, não se mostrando significativamente maior no grupo dos HIV-positivos, comparativamente aos não HIV-positivos.

Para Pedro-Botet *et al.* (1998) imunossupressão foi definida como receber corticóides ou quimioterapia nas 3 semanas anteriores ao diagnóstico. Para Lim *et al.* (2001), quimioterapia para cancer nos últimos 6 meses ou uso de 10 mg de prednisolona/dia (ou equivalente), foram critérios para classificar os pacientes como imunossuprimidos.

A presente pesquisa tem 10 pacientes (16,9%) com imunossupressão: 1 paciente, portador de câncer gástrico operado há 1 ano, era esplenectomizado; 2 pacientes eram

receptores de transplante renal e 1 paciente realizara transplante de medula óssea, todos em uso de medicação imunossupressora; outro paciente, portador de leucemia mielóide crônica, internou para tratamento de pneumonia e fez quimioterapia para o tratamento da doença básica, indo a óbito . Outros 2 pacientes possuíam doença auto-imune: 1 paciente apresentava LES e CREST, em uso de azatioprina, cloroquina e prednisona em altas doses; o outro estava em tratamento com prednisona 20mg/dia por glomerulonefrite aguda.

O oitavo paciente apresentava doença inflamatória (doença de Chrohn), em remissão com uso de prednisona (10mg/dia) há mais de 1 ano. Dos 2 pacientes portadores de neoplasia com imunossupressão, 1 recebeu quimioterapia para o tratamento de sarcoma epitelióide recidivado, e foi a óbito pela doença básica e piora da pneumonia. O paciente nº 22, portador de neoplasia de pulmão com metástases hepáticas e na coluna, tendo realizado radioterapia há 2 meses, usava 20 mg de prednisona/dia e foi a óbito, atribuído à doença básica .

Outro paciente (de número 21), que estava usando corticóide há meses, na dose de 7,5 mg/dia, por neoplasia de próstata e de pulmão, não foi incluído nos critérios de imunossupressão, tendo obtido melhora clínica e radiológica da pneumonia.

Assim, dos 10 pacientes com imunossupressão, que correspondem a 16,9% em nossa série, 5 foram a óbito. Desses, somente 2 óbitos foram atribuídos diretamente à pneumonia, pois os restantes ocorreram em pacientes com neoplasias em estágio final, respectivamente cancer de pulmão, sarcoma epitelióide disseminado em quimioterapia, e leucemia mielóide em quimioterapia por crise blástica, seguida ao aparecimento da PAC. Nesses pacientes, a piora clínica e radiológica da infecção acompanhou a piora do estado geral, atribuindo-se então os óbitos à neoplasia. Examinando-se a mortalidade dos pacientes com doenças crônicas e imunossupressão em nossa série, constata-se que não houve uma associação estatisticamente significativa, porém observa-se maior número de óbitos entre os pacientes com doenças crônicas, e principalmente nos pacientes com imunossupressão, comparativamente aos outros pacientes, configurando-se uma tendência maior à mortalidade.

A mortalidade geral observada foi 13,5 %, enquanto a de Fang *et al.* (1990) foi 13,7% e a de Mundy *et al.* (1995) foi 9,1%. Observamos que Fang *et al.* (1990) tiveram 36,3% dos pacientes com imunossupressão, enquanto Mundy *et al.* (1995) tiveram 57,0% e nós, 16,9%.

A porcentagem de doenças crônicas varia em cada série (Tabela 24), mostrando uma maior incidência de DPOC e doenças cardiovasculares. A série que apresenta menor incidência de co-morbidades é a de Porath *et al.* (1997) pois sua média de idade é baixa (49 anos), e exclui neoplasias. Por excluir HIV- positivos também, sua mortalidade baixa (4,6%) não foi usada para comparação com as outras séries. Lim *et al.* (2001) também excluem HIV-

positivos, tratamento com imunossupressores ou corticóide (prednisona em dose ≥ 10 mg/dia), apesar disso, sua mortalidade é semelhante à nossa (Tabela 24).

Quanto à apresentação radiológica dos 59 pacientes com PAC, houve, nos casos estudados, uma predominância do padrão de broncopneumonia, como também houve para a maioria dos autores. Examinando-se a associação entre padrão radiológico e mortalidade observou-se que os pacientes com pneumonia alveolar tiveram maior mortalidade, apresentando uma significância limítrofe ($p=0,05$).

Tabela 23 –Imunossupressão e mortalidade em estudos de PAC de 1989-2001

Autores	N	Nº de pacientes com doenças crônicas e imunossupressão; critérios de imunossupressão	Mortalidade	Maior mortalidade
Marrie <i>et al.</i> , 1989 (1981-1987)	719	Incluiu 13 pacientes com AIDS, e neoplasias de pulmão. Não relata a porcentagem de doenças crônicas. Não houve a classificação de pacientes com imunossupressão.	21,0%	-
Fang <i>et al.</i> , 1990 (1986-1987)	359	130 (36,3%) pacientes imunossuprimidos com neoplasias hematológicas e tumores sólidos, neutropenia, administração crônica de corticóides.	13,7%	Sim (P<0,01)
Mundy <i>et al.</i> , 1995 (1990-1991)	385	127 de 164 pacientes(77,4%)com doenças crônicas; 221 pacientes(57,0%) tinham imunossupressão: 180 por vírus HIV (46,7%), e 41 pacientes (10,6%) não HIV-positivos com neoplasia sólida ou hematológica (18), em terapia imunossupressora* ou quimioterapia nos últimos 3 meses (27); em pós-transplante (6); ou com hipogamaglobulinemia.	9,1%	Não houve # entre HIV-positivos e HIV-negativos
Bohte <i>et al.</i> ,1995 (1991-1993)	322	Não houve classificação.Incluiu neoplasias hematológicas. Encontrou 61% dos pacientes com doenças crônicas	8,0%	-
Porath <i>et al.</i> , 1997	346	Excluiu HIV-positivos e neoplasia de pulmão; 33,0% dos pacientes tiveram doenças crônicas e 3,5% Imunossupressão, definida como neoplasia hematológica, tumor sólido ou corticoterapia.	4,6%	-
Lim <i>et al.</i> , 2001	267	Excluiu pacientes com imunossupressão: HIV-positivos; tratamento com imunossupressores nos 6 meses anteriores; ou > 10 mg de prednisona nos últimos 3 meses	15,0%	-
O presente trabalho	59	10 pacientes (16,9%) tinham imunossupressão: asplenismo (1); neoplasia hematológica (2); doença autoimune (2); receptor de transplante(2); quimioterapia atual ou uso de ≥10mg de prednisona/dia (3)	13,5%	Não

* Terapia imunossupressora foi definida como:uso de corticóides em dose > 15 mg/dia por mais de 21 dias no último ano; uso de ciclosporina ou azatioprina à admissão; ou OKT3 ou ATG ou quimioterapia nos 3 meses anteriores.

- dados não relatados

Tabela 24 – Doenças crônicas de pacientes com PAC em estudos de 1989-2001

Autores	N	DPOC	cardiopatia	Insuf.renal	Hepatopatia	diabete	tabagismo	Neoplasias	alcoolismo	Doença neurol.	Mortalidade
Marrie <i>et al.</i> , 1989±	719	32,0%	25,0%	-	-	11,8%	39,0%	10,0%	7,7%	24,0%	21,0%
Fang <i>et al.</i> , 1990	359	31,4%	29,0%	7,0%	5,3%	13,4%	55,4%	28,4% *	33,0%	-	13,7%
Mundy <i>et al.</i> , 1995	385	24,9%	-	-	-	17,6%	65,4%	8,8%	30,2%	-	-
Bohte <i>et al.</i> , 1995	322	27,0%	43,0%	7,0%	-	9,0%	-	15,0%	-	11,0%	8,0%
Porath <i>et al.</i> , 1997	346	15,3%	15,0%	16,2%	-	12,4%	26,9%	4,6%	-	6,1%	4,6%
Lim <i>et al.</i> , 2001	267	31,0%	17,0%	-	0,7%	8,0<<5	64,0%	6,0%	34,1%	19,0%	15,0%
O presente trabalho	59	32,2%	28,8%	3,4%	8,5%	15,2%	61,0%	15,2%	16,9%	6,8%	13,5%

* tumores sólidos e neoplasias hematológicas

média de idade dos pacientes: 49 anos±incluiu 131 casos de pneumonia institucional, que não estão representados nesta Tabela

- dados não apresentados

5.2.2 A detecção dos pacientes com PAC por *Legionella pneumophila* s. 1 a 6

5.2.2.1 Interpretação dos resultados da sorologia

Dos 57 pacientes cujo soro foi enviado para exame no laboratório americano, somente 7 apresentaram alguma sororeatividade aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupo 1-6 (Tabela 19). Desses, 3 pacientes tiveram dosagem de anticorpos em somente uma amostra de soro, da fase aguda. São títulos muito baixos, respectivamente nas diluições 1:16, 1:32 e 1:64, mas podem ocorrer em paciente com legionelose. Para Plouffe *et al.* (1995), na maioria dos seus 68 casos de pneumonia por *Legionella*, o título da fase aguda foi positivo em diluição inferior a 1:64. Como não se tem resultados do soro da fase convalescente, não se pode excluir, nesses doentes, infecção por *Legionella*.

O uso de título único elevado, como critério de infecção atual por *Legionella*, mesmo em diluições mais altas, como proposto pelo CDC (1:256), não é um critério diagnóstico seguro. Vários autores encontraram título sérico positivo a *Legionella* igual a 1:256 em pacientes com infecção por outras bactérias. Wilkinson *et al.* (1983) encontraram em 12% de 184 pacientes, o que levou esses autores a afirmar que somente soroconversão, para no mínimo 1:128, deve ser indicativa de infecção recente por *Legionella*; e que títulos séricos detectáveis podem permanecer por meses ou anos após a resolução da doença, e talvez até mesmo após simples exposição ambiental à bactéria.

Pesquisadores australianos (Steele, 1989) relataram que 8% dos adultos saudáveis em sua área geográfica têm anticorpos séricos da classe IgG a *Legionella pneumophila* em título \geq 1:256, enquanto que menos de 2% têm título de IgM \geq 1:128. Por isso, adotaram como critério de “possível” pneumonia por *Legionella* título de IgM \geq 1:128.

Nichol *et al.* (1991), realizando um levantamento epidemiológico de anticorpos a *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 entre pacientes ambulatoriais sem infecção aguda detectaram 143 pacientes (36,1%) com título sérico único de 1:128, e 71 pacientes (18%) com título único de 1:256, indicando alta porcentagem de pacientes com soropositividade na população. A conclusão dos pesquisadores foi de que o uso de título único \geq 1:256, apesar de ser definido pelo “CDC” como indicativo de “provável” infecção atual por *Legionella*, deveria ser interpretado com

cuidado, pois provavelmente reflete a ocorrência de infecção subclínica por *L pneumophila* nas populações.

Outro estudo (Plouffe *et al.*, 1995), veio contrariar o diagnóstico da pneumonia por *Legionella* através de título único de anticorpos $\geq 1:256$, demonstrando que esse título na fase aguda da doença não discriminou pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila*. O título isolado da fase aguda $\geq 1:256$ ocorreu em apenas 7 (10,3%) dos 68 casos definitivos de infecção por *L. pneumophila*, enquanto que no grupo cuja etiologia não foi por *L. pneumophila* ocorreu em 39 pacientes (6,1%). O valor preditivo positivo do título de fase aguda ≥ 256 foi apenas 15%; nos 61 casos remanescentes, o título da fase aguda foi $\leq 1:256$.

Os autores sugerem que um título de fase aguda positivo em diluição mais alta (1:512, ou 1:1024), ou talvez a dosagem de anticorpos IgM isoladamente possam ter melhor valor preditivo de pneumonia por *Legionella* (Plouffe *et al.*, 1995). Vergis *et al.* (2000) utilizaram como critério definitivo de infecção por *Legionella* o aumento de 4 vezes entre os títulos da fase aguda e convalescente para no mínimo 1:256; e “possível” *Legionella* se o paciente apresentasse título único de IgM $\geq 1:512$.

Quanto ao uso do título único de fase convalescente $\geq 1:256$ como critério de possível pneumonia por *Legionella pneumophila*, Plouffe *et al.* (1995) propõem que seja eliminado como critério diagnóstico, mesmo presuntivo, quando fora de epidemias. Afirmam que um título único elevado pode ser resultado de somente infecção passada pela bactéria, pois a prevalência de títulos séricos positivos a *Legionella pneumophila* pode ser alta nas populações, indicando somente contato com a bactéria. Exemplificam relatando que 37 pacientes de sua série com infecção comprovada por outras bactérias tiveram título único de anticorpos da fase convalescente $\geq 1:256$.

Para Plouffe *et al.* (1995), em 44 (65%), dos seus 68 casos de infecção comprovada por *L. pneumophila*, os títulos da fase convalescente foram ≥ 256 ; e em apenas 2 casos não houve soroconversão. Como nenhum dos pacientes do grupo cuja etiologia não foi *L. pneumophila* (636 pacientes), teve título sérico da fase convalescente ≥ 256 associado a aumento de 4 vezes entre soros pareados, os autores concluem que o critério para diagnosticar infecção definitiva por *L. pneumophila*, deve ser a elevação de 4 vezes o título entre soros pareados, independentemente dos níveis dos títulos .

A partir desse estudo de Plouffe *et al.* (1995), vem sendo utilizado, como critério diagnóstico de possível pneumonia por *Legionella*, um título único mais alto, na diluição 1:1024 (Marston *et al.*, 1997; Fiore *et al.*, 1998).

Os demais 4 pacientes de nosso estudo, que apresentaram sororeatividade aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 (Tabela 19), são os pacientes nº 1, 16, 35 e 40. Desses, os pacientes nº 16 e 40, não apresentaram soroconversão, definida como aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos séricos, entre a fase aguda e a fase convalescente. Somente os pacientes nº 1 e 35 se enquadram nessa definição, sendo, portanto, por critério sorológico, portadores de pneumonia por *Legionella*. Para Plouffe *et al.* (1995), em 24 de 68 pacientes (35,3%) com pneumonia comprovada por *L. pneumophila*, os títulos da fase aguda e da fase convalescente foram menores que 1:256, porém houve aumento de 4 vezes entre ambos – o que também ocorreu com nossa paciente, de nº 35.

A detecção de anticorpos séricos é de muita importância para o diagnóstico das infecções causadas por *Legionella*, pois a cultura, que é o padrão-ouro para o diagnóstico de qualquer infecção bacteriana, é de difícil execução para o isolamento de *Legionella*, especialmente das espécies não-pneumophila, o que a restringe a poucos laboratórios de referência, mesmo nos EUA (McNally *et al.*, 2000). Além disso, a dificuldade de colher escarro nos pacientes com pneumonia por *Legionella*, dificulta ainda mais a utilização desse método.

Para Steele (1989), a maioria das infecções por *Legionella* foi diagnosticada por sorologia (91 de 108 pacientes); a cultura foi positiva em 24 casos. A sorologia, isoladamente, fez o diagnóstico em 77 de 108 casos, dos quais 53 tiveram soroconversão. Além de *L pneumophila*, a sorologia fez o diagnóstico de infecções por *L longbeachae*. Para Laing *et al.* (2001), a cultura foi negativa em todos os 19 pacientes com pneumonia por *Legionella*, tendo o diagnóstico sido realizado por sorologia. Na maioria dos relatos de PAC por *Legionella*, o diagnóstico tem sido feito por sorologia (Mazieri & Godoy, 1993; Plouffe *et al.*, 1995; Lieberman *et al.*, 1996); por antígeno urinário positivo ou sorologia (Fang *et al.*, 1990; Ruf *et al.*, 1990; Bates *et al.*, 1992; Sopena *et al.*, 1998; Lim *et al.*, 2001), enquanto que a cultura tem demonstrado muito menor sensibilidade.

O paciente nº 3 de nossa série teve o diagnóstico de legionelose somente por antigenúria positiva, pois não apresentou nenhuma soropositividade aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6, em duas amostras colhidas na fase convalescente da doença. Não se obteve

amostra de soro da fase aguda, mas, se tivesse sido obtida, dificilmente seria positiva, pois os títulos de anticorpos séricos costumam aumentar na 3ª semana da infecção; cerca de 25% dos casos com cultura positiva não têm títulos elevados, mesmo após 9 semanas (Edelstein, 1993).

A soroconversão pode ocorrer em 4 semanas (Edelstein *et al.*, 1980), mas geralmente requer de 6-9 semanas para ser obtida. Pode não haver soroconversão até 3 meses depois (Stout & Yu, 1997): alguns atribuem a soroconversão tardia à idade avançada (Monforte *et al.*, 1988). As amostras de soro da fase convalescente, do nosso paciente nº 3, foram colhidas, respectivamente, após 5 semanas e 3 meses da infecção, portanto, em período de tempo muito abrangente. Mesmo assim, ambas amostras foram não reagentes.

Como cerca de 20% a 30% dos pacientes nunca desenvolvem elevação de anticorpos (Nguyen & Yu, 1991), é alta a probabilidade de falso negativos pelo uso da sorologia como único critério diagnóstico (Plouffe *et al.*, 1995), sendo recomendado a utilização de métodos diagnósticos complementares para o diagnóstico da infecção por *Legionella pneumophila*.

Estudo recente (McWhinney *et al.*, 1995) mostrou 2 casos de pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1, em pacientes imunocompetentes, cuja sorologia, utilizando conjugado de anticorpos das classes IgG e IgM, foi, respectivamente, negativa, e não diagnóstica. No 1º caso, a bactéria foi isolada por cultura e detectada por 2 testes diferentes de antígenoúria, o Biotest ELISA e outro teste ELISA “made in house”, do laboratório central de saúde pública da Inglaterra. Foi colhido soro após 6, 9, 19 e 47 dias do início dos sintomas. O teste de imunofluorescência indireta foi realizado com antígeno fornecido pelo laboratório estatal; também foi usado outro antígeno, preparado com a bactéria isolada do escarro do paciente, ambos formalinizados. Os testes de imunofluorescência foram todos negativos, a partir da diluição de 1:8.

No 2º caso, a 1ª amostra de soro, colhida no 14º dia da infecção, foi negativa na diluição 1:8, e em amostra colhida no 17º dia, mostrou-se 1:64 – demonstrando, portanto, soroconversão (de 1:2 a 1:64). Pelos critérios atuais, essa sorologia, apesar de positiva, seria não-diagnóstica de infecção por *Legionella*.

Os autores observaram, no 1º caso que, ao serem feitas diluições mais baixas, houve soropositividade (1:2 e 1:4), sugerindo que as diluições realizadas a partir de 1:16 (rotina em todos os laboratórios da Inglaterra e do País de Gales), podem perder casos soropositivos e soroconversão a partir de diluições mais baixas. Com base nesses achados, afirmam a

necessidade de realizar métodos diagnósticos complementares para o diagnóstico da doença, especialmente o teste de antígenúria; e a co-cultura com amebas, cuja sensibilidade para o isolamento de *Legionella species* parece ser maior do que a cultura convencional (McWhinney *et al.*, 2000).

Nós levantamos a hipótese de que os 20 a 30% de pacientes que jamais desenvolvem elevação de anticorpos, conforme Nguyen & Yu (1991), possam representar casos de legionelose com positividade em diluições mais baixas.

Baseados nessas observações, concluímos que nosso 3º paciente se inclui no grupo de 20 a 30% dos pacientes que “jamais desenvolvem elevação de anticorpos”, como os relatados por Nguyen & Yu (1991). Ou, como ocorreu para McWhinney *et al.* (2000), sendo testado somente a partir da diluição de 1:8, não foram detectados anticorpos séricos a *Legionella* em nosso 3º paciente. À diferença desses autores, o antígeno utilizado em nosso teste de imunofluorescência indireta, não foi processado pela formalina, e sim pelo calor. Não há relato de uso desse *kit* de imunofluorescência utilizado em diluições mais baixas; porém, é perfeitamente possível que um paciente sem imunodeficiência, como o nosso, venha a apresentar anticorpos séricos a *Legionella*, em diluições mais baixas que as convencionadas, mostrando, pelo menos, reação imunológica à bactéria, mesmo sem soroconversão.

5.2.2.2 Interpretação dos resultados do teste de antígenúria

A coleta de urina nos pacientes de nossa série foi realizada na 1ª semana de internação em 54 pacientes de nossa série, em média, após 4,24 dias, com um desvio padrão de 2,4 dias. Nos restantes 5 pacientes, as amostras foram colhidas, em média, após 10 dias.

Kohler *et al.* (1984) comprovaram que a excreção do antígeno na urina de 100 pacientes com pneumonia por *Legionella*, ocorreu nos 3 primeiros dias em 14% dos casos; do 4º ao 7º dia em 33%; do 8º ao 14º dia, em 25%; e depois do 14º dia, em 11%. Portanto, nossa coleta ocorreu dentro do período esperado para a excreção do antígeno.

Os testes de antígenúria a *L pneumophila* sorogrupo 1, realizados no laboratório de pesquisa do HCPA, mostraram 3 pacientes com positividade (Tabela 20): são os pacientes de nº 1, 35 e 39. O teste do paciente nº 1 foi realizado em janeiro de 2000; os outros dois pacientes foram testados simultaneamente, em maio de 2000. As urinas ficaram armazenada em freezer a –

70°C por respectivamente, 5 meses, 3 meses e 2 meses, sendo descongeladas somente para a realização do teste.

Observa-se que a razão obtida para cada um dos pacientes, foi muito maior do que a razão necessária para dar o resultado positivo, estabelecido pelo fabricante, que é ≥ 3 : o paciente nº 1 obteve uma razão de 6,06; o paciente nº 35 obteve 16,3 e, por fim, o paciente nº 39 obteve uma razão de 13,47. As urinas, congeladas novamente, foram processadas, após 4 meses, no laboratório americano, pelo mesmo *kit* ELISA; as razões obtidas foram, respectivamente, 30, 27 e 1,2, o que mostra que a última urina foi negativa no laboratório americano.

O achado do antígeno bacteriano a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, na urina dos nossos 3 pacientes, aqui no HCPA, é prova incontestável de infecção pela bactéria. As razões obtidas aqui, após leitura em máquina de ELISA, são muito altas para se dizer o contrário; não há nenhum caso de paciente sem infecção por *Legionella* que tivesse esse teste positivo na urina. Em todos os relatos da literatura que descrevem a aplicação do teste ELISA (Binax), o grupo controle é formado por pacientes com infecção por outras bactérias. O único relato de falso-positivo desse teste, em toda literatura, refere-se a um paciente transplantado, que recebeu soro de coelho com anticorpos anti-timócitos, os quais reagiram com os anticorpos de coelho presentes nas lâminas do teste Binax ELISA (Deforges *et al.*, 1999).

A 2º e a 3º amostras positivas de urina foram processadas no HCPA na mesma ocasião e deram resultados muito altos, o que elimina a possibilidade de falso-positivo. As urinas positivas foram repetidas na mesma ocasião, para confirmação. A única explicação para o fato de a urina do paciente nº 39 ter sido negativa no laboratório americano, é a degradação do antígeno, durante os meses em que a urina permaneceu estocada, até ser enviada ao laboratório americano. A urina desse paciente ficou estocada no freezer, em Porto Alegre, por 2 meses; depois de realizado o teste, foi recongelada por mais 4 meses, até que o laboratório americano fizesse o teste novamente. Rigby *et al.* (1997) demonstraram que a razão positiva dos antígenos de *Legionella* em urinas estocadas a 4°C e -20°C caiu, após 3 a 6 meses, tornando-se, então, falso-negativas. Chang *et al.* (1996b), examinando amostras de urinas positivas pelo RIE (Binax), que tinham sido estocadas em freezer a -70°C por um período que variou de 23 dias a 379 dias, constataram que, das 18 amostras iniciais, somente 50% permaneceram positivas quando re-testadas pelo mesmo *kit* de RIA (Binax), enquanto 78% permaneceram positivas quando re-testadas pelo *kit* ELISA

(Binax), advertindo para o cuidado de interpretar como negativo um teste de antígeno urinário em urinas descongeladas, após armazenamento em freezer a 5 meses.

Kohler *et al.* (1984) advertem para o fato de que alguns pacientes permanecem excretando o antígeno por períodos de tempo que variaram de 42 dias até 326 dias, e que o achado de antigenúria positiva pode estar relacionada a pneumonia prévia por *Legionella*. Porém, Stout & Yu (1997), encontraram menos de 10% dos pacientes com cultura positiva para *Legionella* com excreção de antígeno na urina por mais de 60 dias.

Houve oportunidade de entrevistar nossos pacientes e seus familiares, muitas vezes, no decorrer do estudo; além disso, revisamos seus prontuários repetidamente, o que deu certeza de que esses pacientes não apresentaram nenhum episódio de pneumonia no ano que antecedeu a detecção de antígenos de *Legionella* na urina.

A hipótese é que, se tivéssemos a possibilidade de realizar o teste de antigenúria diariamente, talvez o teste de antigenúria tivesse sido positivo em maior número de casos. Como a testagem foi realizada somente 3 vezes, no decorrer do ano de estudo, as urinas ficaram congeladas em períodos que variaram de 5 meses a 18 dias, como na maioria das pesquisas, levando a subestimar a incidência real de pneumonias por *Legionella*.

Em somente uma amostra de urina, de paciente do plano piloto, a 1ª testagem positiva foi repetida e não se confirmou. Enviada a mesma amostra para os EUA, lá também foi negativa.

5.2.2.3 Características das pneumonias por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 de nossa série

O primeiro caso de pneumonia por *Legionella* foi diagnosticado no primeiro paciente incluído no estudo. Foi comprovada a etiologia por soroconversão e antigenúria positiva. Esse paciente é do sexo masculino, tabagista, portador de enfisema (porém, sem critérios espirométricos para o diagnóstico de DPOC), que são fatores de risco relatados na literatura.

O 2º caso de pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1 desse estudo também foi comprovado por antigenúria positiva e por soroconversão. Ocorreu numa paciente com imunossupressão, que também se constitui fator de risco (Marston *et al.*, 1994; Pedro-Botet *et al.*, 1995; Yu & Vergis, 1998; Muder & Yu, 2001). Era uma paciente de 40 anos, portadora de LES e CREST diagnosticado há 9 anos, que usava azatioprina, cloroquina e prednisona 60mg/dia; era

portadora de insuficiência renal crônica e anemia, referindo duas internações anteriores no HCPA, por complicações de LES e CREST.

Nos dois primeiros pacientes com pneumonia por *Legionella*, uma pista para suspeição da etiologia foi o agravamento da pneumonia na vigência de tratamento com beta-lactâmico, como é observado na maioria dos relatos de pneumonias por *Legionella*. O 1º paciente usou amoxicilina-clavulanato, por 3 dias, permanecendo com febre alta (39,3°C) e diarreia aquosa. O hemograma apresentava leucocitose com 16% de bastões e provas de função hepática alteradas, que se agravaram no 5º dia de internação, apesar de melhora clínica. Recebeu inicialmente ampicilina-sulbactam acrescido de claritromicina por 6 dias, que foram substituídos por levofloxacina, por mais 10 dias. Obteve melhora clínica e laboratorial, após esse período, com quase normalização das provas de função hepática, porém, em 16/8/00, quase um mês depois, tomografia computadorizada helicoidal com corte espesso revelou nova consolidação em LSD, que não aparecia nos RX de tórax anteriores.

A 2ª paciente foi medicada com amoxicilina, porém, ao fim de 3 dias, houve piora da febre e dos sintomas, surgindo dispnéia importante, o que determinou sua admissão hospitalar. Apresentava leucograma com 10% de bastões. RX de tórax de 8/2/01, comparativamente ao anterior, mostrava uma progressão das consolidações nos lobos inferiores e principalmente no LSD, no qual se constituía um bloco de consolidação alveolar segmentar. Substituiu-se a amoxicilina por levofloxacina, ocorrendo melhora da febre e dos sintomas. Recebeu alta após 9 dias de tratamento, com a indicação de usar levofloxacina por mais 7 dias. No último controle radiológico de tórax, feito 6 meses depois da alta, comparativamente aos anteriores já descritos, ainda se observa as consolidações inflamatório-infecciosas no LSD e LsIs (segmentos basais) em regressão, persistindo as manifestações de pneumonia intersticial crônica decorrentes do LES e CREST, demonstradas sobretudo no estudo tomográfico de alta resolução.

No 1º paciente, a apresentação inicial da pneumonia foi unilateral, comprometendo, inicialmente, dois lobos pulmonares: o LID e o LM, com padrão broncopneumônico; posteriormente, evoluiu, comprometendo o LSD. A 2ª paciente apresentou no RX de tórax focos de consolidação broncopneumônica no LID, LIE, e no LSD. No 3º paciente, o RX de tórax mostrava foco de consolidação pneumônica em LID e leve foco de consolidação broncopneumônico em segmento posterior do LSD.

Em estudo de 71 casos de legionelose nosocomial, Domingo *et al.* (1991) observaram que a pneumonia foi unilateral em 75% dos pacientes e multilobar em 50% dos casos. Nossos casos nº 1 e nº3 apresentaram, também, padrão unilateral e multilobar, enquanto que a 2ª paciente apresentou padrão bilateral e multilobar.

Para Tan *et al.* (2000), em estudo prospectivo de 43 pacientes com PAC por *Legionella*, o padrão radiológico predominante, à apresentação inicial, foi broncopneumonia, que ocorreu em 76,7% dos pacientes. Pneumonia alveolar ocorreu, inicialmente, em 7 pacientes (16,3%), e não houve diagnóstico de pneumonia intersticial. Porém, com a piora radiológica pelo aumento da consolidação inicial, após 10 a 15 dias 28% dos pacientes apresentavam um padrão de pneumonia lobar

Os casos nº 1 e nº 3 desse estudo apresentaram padrão broncopneumônico; já a paciente nº 2, inicialmente tinha um padrão broncopneumônico, mas à medida que houve piora radiológica, a consolidação do LSD progrediu, até se constituir em um bloco de consolidação alveolar, como ocorreu com os pacientes de Tan *et al.* (2000).

Domingo *et al.* (1991) observaram que 29% dos pacientes tiveram progressão do infiltrado unilateral para outros lobos pulmonares, na vigência de eritromicina. Essa tendência já tinha sido relatada por vários autores (Kirby *et al.*, 1979 e 1980).

A progressão da pneumonia por *Legionella*, na vigência de antibioticoterapia específica e melhora clínica, ocorreu em dois pacientes de nossa série. Esses pacientes apresentaram progressão dos infiltrados radiológicos, mesmo depois de instituída antibioticoterapia específica. A discussão atual é se essa seria uma característica “específica” da pneumonia por *Legionella*, isto é, piora radiológica apesar do uso de macrolídeo e de melhora clínica. Para Tan *et al.* (2000) que analisaram prospectivamente 43 pacientes com PAC por *Legionella*, internados entre 1990 e 1992 nos EUA, houve aumento dos infiltrados radiológicos na primeira semana de internação e desenvolvimento de derrame pleural, apesar de antibioticoterapia apropriada e de concomitante melhora clínica: o infiltrado radiológico piorou na 1ª semana de tratamento, na forma de aumento da consolidação no mesmo lobo ou progressão para lobo contíguo ou ipsilateral não contíguo, desenvolvimento de derrame pleural ou finalmente infiltração de lobo controlateral. Porém os autores concluem que essas evidências e outras da literatura ainda não permitem utilizar características radiológicas para diferenciar pneumonia por *Legionella* de outras causas.

Outra característica radiológica atribuída à pneumonia por *Legionella* é que sua resolução radiológica tende a ser mais demorada do que a resolução das pneumonias bacterianas em geral, apesar de cura clínica. Para Domingo *et al.* (1991), em cerca de 12 semanas, 50% dos RX de tórax ainda mostravam alterações da pneumonia em regressão. Em nosso 1º paciente, CT de tórax helicoidal com corte de 8 mm, dois meses depois da internação, mostrava que as lesões pulmonares estavam apresentando lenta e gradativa resolução. Em nossa paciente de nº 2, 6 meses após a alta hospitalar, ainda se viam lesões pneumônicas em regressão.

O 3º caso de pneumonia por *L pneumophila* sorogrupo 1 de nossa série, foi documentado somente por antigenúria positiva. Não houve qualquer soropositividade aos antígenos de *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 no soro desse paciente. Testamos 2 amostras de soro, colhidas respectivamente, 1 mês e 3 meses depois da admissão hospitalar, portanto, duas amostras de fase convalescente da pneumonia. Ambas foram negativas à sorologia. O leucograma mostrava 31% de bastões; foi constatada infecção urinária por *Klebsiella pneumoniae*. O paciente recebeu ampicilina-sulbactam, com melhora clínica e normalização do leucograma, tendo alta após 9 dias. Retornou em 40 dias, por recidiva de infecção urinária e hiperglicemia persistente, quando RX de tórax mostrou regressão parcial dos focos de consolidação em LID. Usou norfloxacina para tratamento de infecção urinária, tendo alta curado. RX posterior mostrou resolução completa dos infiltrados radiológicos.

Nesse caso de pneumonia observa-se uma apresentação clínica indistinguível de pneumonia por qualquer outra etiologia, como, por ex, pneumocócica. A única manifestação clínica “específica” para pneumonia por *Legionella*, foi confusão mental, porém, em paciente idoso e desidratado não foi associada a legionelose - não sendo solicitadas nem provas de função hepática, que costumam ser solicitadas, quando se pensa nessa etiologia.

Alguns achados clínicos e laboratoriais têm sido tradicionalmente associados à pneumonia por *Legionella*: diarreia, confusão mental, febre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$, hiponatremia (sódio sérico < 130 mEq/L), hipotensão, alteração das provas hepáticas, elevação da CPK, hipofosfatemia, e maior mortalidade – a ponto de serem postulados como específicos para a pneumonia por essa etiologia. Em análise de 13 estudos de legionelose relatados na literatura, selecionados somente os que aplicaram mais de um teste diagnóstico, além da sorologia, constatou-se associação estatística entre a maioria dos achados considerados “específicos” para pneumonia por *Legionella*, por um $p < 0,05$ (Mulazimoglu & Yu, 2001). Sopena *et al.* (1998) estudaram 392 pacientes com

diagnóstico de PAC prospectivamente, obtendo 48 pacientes com PAC por *Legionella*. Comparando os achados desses pacientes com os achados do grupo de pacientes com PAC cuja etiologia foi por outras bactérias, constataram que diarreia e cefaléia, hiponatremia (NA sérico < 130 MEq/L) e CPK aumentada foram mais freqüentes na CAP por *Legionella*, porém, somente diarreia e elevação da CPK permaneceram estatisticamente significantes após análise multivariada. Porém, sua sensibilidade para o diagnóstico de PAC por *Legionella* foi muito baixa, pois 75% dos pacientes com legionelose não tiveram diarreia, e 68% tiveram CPK dentro dos limites da normalidade. Essas observações exemplificam que significância estatística não implica em relevância clínica.

Para Mulazimoglu & Yu (2001) quando o diagnóstico da legionelose for realizado precocemente, por exemplo, com o uso do teste do antígeno urinário e a terapêutica específica for administrada, os sintomas e sinais considerados “específicos”, associados estatisticamente a pneumonias por *Legionella* em algumas séries (Woodhead & Mcfarlane, 1987; Fang *et al.*, 1990; Olachea *et al.*, 1996; Cunha *et al.*, 1998; Sopena *et al.*, 1998; Miller, 2001) poderão simplesmente não aparecer, pois muitos deles podem ser consequência de progressão da doença, ainda não tratada adequadamente. Em nossa série, o paciente nº 1 exemplifica essa situação. Apresentou piora clínica e radiológica, após 3 dias de tratamento somente com beta-lactâmico, vindo a apresentar elevação das provas de função hepática, que continuaram a se elevar mesmo após 4 dias de tratamento com macrolídeo e melhora clínica. Somente houve melhora laboratorial 6 dias depois do uso de macrolídeo.

Para Liberman *et al.* (1996), a comparação entre 56 pacientes com PAC causada por *Legionella* e os demais pacientes, com PAC de outras etiologias, evidenciou que não houve nenhuma característica clínica, epidemiológica, laboratorial, ou radiográfica, que pudesse diferenciar os dois grupos. Os pacientes de Lieberman tinham uma média de idade de 49 anos e pouca co-morbidade (70% não tinham co-morbidade), motivos que explicam a cura da legionelose, mesmo na sua maioria, em tratamento somente com beta-lactâmicos; tiveram doença de leve gravidade, com mortalidade de apenas 5,4% (3 pacientes somente foram a óbito), não chegando a configurar sinais e sintomas “específicos” da pneumonia por *Legionella*.

No 3º caso de nossa série não foram usados macrolídeos ou tetraciclina e a pneumonia melhorou somente com o uso de beta-lactâmico. Esse é um achado cada vez mais freqüente em pacientes com pneumonia por *Legionella*. Para Lieberman *et al.* (1996) que tiveram 56 pacientes

com PAC por *Legionella*, 78% dos pacientes foram tratados com beta-lactâmico, enquanto somente 38% receberam eritromicina ou tetraciclina. Houve 35 pacientes que apresentaram infecção por *Legionella* combinada a outras bactérias, enquanto, em 21 pacientes, *Legionella* foi a única causa da pneumonia. Desse grupo, 11 pacientes foram tratados somente com beta-lactâmico. Não houve diferenças significativas quanto à duração da febre ou tempo de hospitalização, quando comparados aos 10 pacientes com legionelose que receberam eritromicina ou tetraciclina. Houve 9 pacientes, em que só *Legionella* foi identificada como a causa da pneumonia, que receberam somente beta-lactâmico e obtiveram cura. Os pesquisadores concluem que, em alguns pacientes, a pneumonia por *Legionella* pode ser uma doença auto-limitada, que obtém cura, apesar de não ser tratada com antibioticoterapia específica (Lieberman *et al.*, 1996). Tan *et al.* (2000) também tiveram 6 pacientes que usaram somente beta-lactâmicos e obtiveram regressão completa dos infiltrados radiológicos.

6 CONCLUSÕES

O estudo da incidência de infecção por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6, na população de pacientes com PAC hospitalizados no HCPA entre julho de 2000 e julho de 2001, constituída de 59 pacientes com idade entre 18≥80 anos, não institucionalizados, excluídos HIV-positivos, gestantes e portadores de bronquiectasias, fibrose cística ou traqueostomias, permitiu as seguintes conclusões:

1. Tivemos 7 pacientes com anticorpos séricos a *L pneumophila* sorogrupos 1^a 6 na população, dos quais 2 pacientes tiveram critério sorológico definitivo de pneumonia por *Legionella* (soroconversão).
2. Tivemos 3 pacientes com antígeno a *L pneumophila* sorogrupo 1 na urina, o qual é critério diagnóstico definitivo de pneumonia por essa bactéria.
3. No total, o estudo diagnosticou 3 pacientes com pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 na população estudada: 2 pacientes foram diagnosticados por sorologia e antigenúria positivas, enquanto o 3^o foi diagnosticado somente por apresentar antígeno da bactéria na urina; o teste de antigenúria foi capaz de diagnosticar 3 casos, mostrando maior sensibilidade do que a sorologia.
4. A incidência de PAC por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 no ano estudado, no HCPA, foi de 5,1%, que representa a incidência anual de PAC por *L pneumophila* sorogrupos 1 a 6 em um hospital geral universitário no sul do Brasil.

7 COMENTÁRIOS E PERSPECTIVAS

1. A incidência obtida nesse estudo provavelmente não é a incidência real da pneumonia por *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 em nossa população, a exemplo do que ocorre na literatura. É provável que hajam outros casos de pneumonia por *L pneumophila* nessa população, não detectados pelos testes empregados, como acontece em todos os estudos da literatura, mesmo os que usam múltiplos testes diagnósticos para *Legionella*.
2. Pelos relatos da literatura, o teste de antigenúria veio a detectar casos de pneumonia por *Legionella*, inicialmente não detectados por outras técnicas diagnósticas, evidenciando a necessidade de se empregar o teste de antigenúria para várias espécies de *Legionella*.
3. É preciso se reavaliar as técnicas de detecção de anticorpos séricos, talvez iniciando em diluição inferior a 1:8, pois foi demonstrado em dois pacientes imunocompetentes, que a sorologia realizada a partir da diluição de 1:8, inicialmente negativa ou não-diagnóstica, positivou e foi diagnóstica quando se testou a partir da diluição 1:2 (McWhinney *et al.*, 2000).
4. As pneumonias por *Legionella*, em nossa série, se apresentaram com quadro clínico de leve a moderada gravidade e boa evolução, confirmando os achados mais recentes da literatura, de que freqüentemente as pneumonias por *Legionella* se constituem em doença autolimitada, de pouca gravidade, que, mesmo tratadas somente com beta-lactâmico, evoluem para cura.
5. A mortalidade de nossa série de 59 pacientes com PAC foi de 13,5%, constatando-se tendência a maior mortalidade entre os pacientes portadores de doenças crônicas ou imunossupressão; ambos os achados estão de acordo com a literatura.
6. Há necessidade de se empregar métodos diagnósticos específicos para o diagnóstico das pneumonias por *Legionella* em nosso meio, como a cultura, a sorologia com detecção de todas as classes de anticorpos, e, finalmente, a detecção do antígeno urinário. Já que nenhuma das técnicas disponíveis, atualmente, para uso clínico, tem uma sensibilidade

e valor preditivo positivo suficientes para ser adotada como padrão-ouro, para o diagnóstico da pneumonia por *Legionella*, somente com o uso simultâneo de técnicas complementares pode-se detectar a incidência real de pneumonias causadas tanto por *Legionella pneumophila*, como por outras espécies. A detecção de anticorpos no soro por imunofluorescência, com antígeno preparado com formalina (como realizado pelo laboratório central de saúde pública da Inglaterra), ou inativado pelo calor (como utilizado pelo CDC), é uma técnica padrão – ouro para o diagnóstico sorológico. O teste ELISA para a detecção de anticorpos séricos, como realizado pelo laboratório de doenças infecciosas da Universidade de Pittsburgh, é outra técnica padrão-ouro para o diagnóstico sorológico.

7. Os achados clínicos considerados “específicos” para *Legionella* não devem ser usados como um sistema de score, para indicar o uso de beta-lactâmicos para o tratamento da PAC (naqueles pacientes que não atingirem um somatório de pontos para legionelose), por demonstrar baixa especificidade para o diagnóstico da pneumonia por *Legionella* (Gupta *et al.*, 2001); mas poderão servir como pista para o diagnóstico, e como indicação de realizar o teste da antigenúria nos pacientes com PAC (Mulazimoglu & Yu, 2001) . O uso do teste de antigenúria a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1, ao fazer o diagnóstico precoce, poderá prevenir a evolução da pneumonia por *Legionella* para formas graves da doença, reduzindo sua morbi-mortalidade, ao mesmo tempo que permite antibioticoterapia específica.
8. A detecção do antígeno de *Legionella* na urina é, no momento, o teste diagnóstico de maior rendimento, superando, na maioria dos relatos, a sensibilidade da sorologia. Seu papel, como adjunto ou substituto da cultura, para o diagnóstico da pneumonia por *Legionella*, é de tal importância, que a ATS recomenda sua execução para o diagnóstico das pneumonias graves (ATS, 2001); enquanto outros autores recomendam sua realização em todas as PAC que necessitem internação hospitalar (Yu, comunicação pessoal, 1999; Gupta *et al.*, 2001; Mulazimoglu & Yu, 2001); e em todos os pacientes com PAC que apresentarem fatores de risco potenciais para legionelose (Marrie, 2001). Seu uso é indicado, com unanimidade na literatura para a pesquisa de legionelose nosocomial e de surtos de legionelose na comunidade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520: Apresentação de citações em documentos**. Rio de Janeiro, abr. 1992.
2. _____. **NBR 14724: Informação e documentação - Trabalhos acadêmicos - Apresentação**. Rio de Janeiro, jul. 2001.
3. _____. **NBR 6023: Informação e documentação - Referências - Elaboração**. Rio de Janeiro, ago. 2000.
4. ACCP. American College of Chest Physicians. CHEST 1999. **Presidents' International Reception and Awards Ceremony**. Chicago: ACCP, 1999. p. 17.
5. AGUERO-ROSENFELD, M. E.; EDELSTEIN, P. H. Retrospective evaluation of the Du Pont radioimmunoassay kit for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigenuria in humans. **J. Clin. Microbiol.**, v. 26, p. 1775-1778, 1988.
6. ALBAUM, M.N. *et al.* Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. **Chest**, v. 110, p. 343-350, 1996.
7. ALLEGHENY COUNTY HEALTH DEPARTMENT (U.S.A.). **Approaches to prevention and control of Legionella infection in Allegheny County Health Care Facilities**. 2nd ed. Pittsburgh: Allegheny County Health Department, 1997. p. 1-15.
8. ALMIRALL, J. *et al.* Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. **Chest**, v. 116, p. 375-379, 1999.
9. ANTELLA, A. *et al.* Community-acquired pneumonia: prospective study of 101 adult, immunocompetent patients for 1 year. **Enferm. Infect. Microbiol. Clin.**, v. 11, p. 525-530, 1993.
10. ATS. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy, and prevention. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 148, p. 1418-1426, 1993.
11. _____. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 163, p. 1730-1754, 2001.
12. AUSTIN, J. H. *et al.* Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. **Radiology**, v. 200, p. 327-331, 1996

13. BANGSBORG, J. M. *et al.* Legionellosis in patients with HIV infection. **Infection**, v. 18, p. 342-346, 1990.
14. BARTLETT, J. G. Community-acquired pneumonia. In: _____. **Management of respiratory infections**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 26-71, 1999.
15. _____. Guidelines from the infectious diseases society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, p. 347-382, 2000.
16. BARTLETT, J. G.; MUNDY, L. M. Community-acquired pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, v. 33, p. 1618-1624, 1995.
17. BARTLETT, J. G. *et al.* Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 811-838, 1998.
18. BATES, J. H. *et al.* Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. **Chest**, v. 101, p. 1005-1012, 1992.
19. BENKEL, D. H. *et al.* Outbreak of Legionnaire's disease associated with a display whirlpool spa. **Int. J. Epidemiol.**, v. 29, p. 1092-1098, 2000.
20. BENSON, R. F.; TANG, P. W.; FIELDS, B. S. Evaluation of the Binax and Biotest urinary antigen kits for detection of Legionnaires' disease due to multiple serogroups and species of *Legionella*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, p. 2763-2765, 2000.
21. BERDAL, B. P.; FARSHY, C. E.; FEELEY, J. C. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine by enzyme-linked immunospecific assay. **J. Clin. Microbiol.** v. 9, p. 575-578, 1979.
22. BERNANDER, S. *et al.* Legionella urinary antigen in early disease. **Sand. J. Infect. Dis.**, v. 26, p. 777-778, 1994.
23. BERNTSSON, E. *et al.* Aetiology of community-acquired pneumonia in outpatients. **Eur. J. Clin. Microbiol.**, v. 5, p. 446-447, 1986.
24. BIBB, W. F. *et al.* Detection of soluble *Legionella pneumophila* antigens in serum and urine specimens by enzyme-linked immunospecific assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 20, p. 478-482, 1984.
25. BIRTLES, R. J. *et al.* Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection. **J. Clin. Pathol.**, v. 43, p. 685-690, 1990.
26. BLATT, S. P. *et al.* Legionnaire's disease in HIV-infected patients: eight cases and review. **Clin. Infect. Dis.**, v. 18, p. 227-232, 1994.
27. BOHTE, R.; VAN FURTH, R.; VAN DEN BROEK, P. J. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. **Thorax**, v. 50, p. 543-547, 1995.

28. BOSHUIZEN, H. C. *et al.* Subclinical Legionella infection in workers near the source of a large outbreak of Legionnaire's disease. **J. Infect. Dis.**, v. 184, p. 515-518, 2001.
29. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 16 de outubro de 1996. **Diário Oficial da União**, Brasília, p. 21082-21085, out. 1996.
30. _____. Ministério da Saúde. **Informações de Saúde**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe.sih/cnv/miuf.def>. Acesso em: 14 out. 2002.
31. BREIMAN, R. F. *et al.* Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. **JAMA**, v. 271, p. 1831-1835, 1994.
32. BRENNER, D. J.; STEIGERWALT, A. G.; MCDADE, J. E. Classification of the legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova, of the Family Legionellaceae, familia nova. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 656-658, 1979.
33. BRITISH THORACIC SOCIETY. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. **Br. J. Hosp. Med.**, v. 49, p. 346-350, 1993.
34. BROOME, C. V. *et al.* The Vermont epidemic of Legionnaires' disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 573-577, 1979.
35. CARDOSO, A. P. *et al.* I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. Pneumonias adquiridas na Comunidade. **J. Pneumol.**, v. 24, p. 66-72, 1998.
36. CDC. CENTERS for disease control and prevention. Case definitions for public health surveillance. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 39, n. RR-13, p. 18, 1990.
37. _____. Case definitions for public health surveillance. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 46, n. RR-10, p. 20, 1997.
38. CENGIZ, P.; JUE, S. Incidence of Community-acquired MRSA in a university children's hospital. **J. Clin. Invest.**, v. 47, p. 150A, 1999. Abstract.
39. CHANG, F. Y. *et al.* Nosocomial Legionnaire's disease caused by Legionella pneumophila serogroup 5: laboratory and epidemiologic implications. **J. Infect. Dis.**, v. 174, p. 1116-1119, 1996a.
40. CHANG, F. Y.; STOUT, J. E.; YU, V. L. Assesment of Enzyme Imunoassay versus Radioimmunoassay for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in frozen urine specimens. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, p. 2628-2629, 1996b.
41. CHANOCK, R. M. *et al.* *Mycoplasma pneumoniae*: proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). **Science**, v. 140, p. 662, 1963.
42. CHANOCK, R. M.; HAYFLICK, L.; BARILE, M. F. Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 48, p. 41-49, 1962.

43. CHEDID, M. B. F. Metodologia de pesquisa da pneumonia adquirida na comunidade. *J. Pneumol.*, v. 26, p. 273-276, 2000.
44. COONROD, J. D. Urine as an antigen reservoir for diagnosis of infectious diseases. *Am. J. Med.*, v. 75, p. 85-92, 1983.
45. CORDES, L. G. *et al.* Legionnaire's disease in New York City, August-September 1978: an outbreak among Manhattan garment district workers in a hyperendemic zone. *Bull. N. Y. Acad. Sci.*, v. 56, p. 467-482, 1980.
46. CORDES, L. G.; FRASER, D. W. Legionnaire's disease: Pontiac fever. *Med. Clin. North Am.*, v. 64, p. 395-416, 1980.
47. CORRÊA, R. A. *et al.* Estudo de casos hospitalizados por pneumonia comunitária no período de um ano. *J. Pneumol.*, v. 27, p. 243-248, 2001.
48. CUNHA, B. A. Clinical features of Legionnaires' disease. *Semin. Respir. Infect.*, v. 13, p. 116-127, 1998.
49. DE ORY, F. Evaluación de un nuevo ensayo de ELISA (Bartels) para la detección de antígeno de *L pneumophila en orina*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, v. 20, p. 106-109, 2002.
50. DEFORGES, L. *et al.* Case of false-positive results of the urinary antigen test for *Legionella pneumophila*. *Clin. Infect. Dis.*, v. 29, p. 953-954, 1999.
51. DEN BOER, J. W. *et al.* A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 8, p. 37-43, 2002.
52. DIETRICH, P. A. *et al.* The chest radiograph in Legionnaires' disease. *Radiology*, v. 127, p. 577-582, 1978.
53. DOMINGO, C. *et al.* Radiographic appearance of nosocomial Legionnaire's disease after erithromycin treatment. *Thorax*, v. 46, p. 633-666, 1991.
54. DOMINGUEZ, J. A. *et al.* Assessment of a new test to detect Legionella urinary antigen for the diagnosis of Legionnaires' disease. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, v. 41, p. 199-203, 2001.
55. _____. Comparison of the Binax Legionella urinary antigen EIA with the Biotest Legionella urin antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J. Clin. Microbiol.*, v. 36, p. 2718-2722, 1998.
56. _____. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and concentrated by selective ultrafiltration. *J. Clin. Microbiol.*, v. 34, p. 2334-2336, 1996.
57. DONDERO Jr., T. J. *et al.* Legionnaires' disease in Kingsport, Tennessee. *Ann. Intern. Med.*, v. 90, p. 569-573, 1979.

58. DONOWITZ, G. R.; MANDELL, G. L. Acute pneumonia. In: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of Infectious diseases**. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 619-637.
59. DOURNON, E. *et al.* Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaire's disease. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 26, suppl. B, p. 129-139, 1990.
60. EATON, M. D.; MEIKLEJOHN, G.; VAN HERICK, W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos. **J. Exp. Med.**, v. 79, p. 649, 1944.
61. EBRIGHT, J. *et al.* Multiple bilateral lung cavities caused by *Legionella pneumophile*: case report and review. **Infect. Dis. Clin. Pract.**, v. 2, p. 195-199, 1993.
62. EDELSTEIN, P. H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaire's disease: a review. **Clin. Infect. Dis.**, v. 21, suppl. 3, p. S265-S276, 1995.
63. _____. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. **Ann. Intern. Med.**, v. 129, p. 328-330, 1998.
64. _____. Laboratory diagnosis of Legionnaires Disease: an update from 1984. Clinical and Laboratory Diagnosis. State of the art lecture. In: BARBAREE, J. M.; BREIMAN, R. F.; DUFOUR, A. P. (Ed.). **Legionella: Current Status and Emerging Perspectives 1993**. Washington: American Society for Microbiology, 1993. p. 7-11.
65. EDELSTEIN, P. H.; MEYER, R. D.; FINEGOLD, S. M. Laboratory diagnosis of Legionnaire's disease. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 121, p. 317-327, 1980.
66. EHRENSTEIN, B. P.; CRAVEN, D. E. Hospital-acquired pneumonia in and out of the intensive care unit. In: NIEDERMAN, M. S.; SAROSI, G. A.; GLASSROTH, J. **Respiratory diseases**. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2001. p. 197-214.
67. ERARD, P. H. *et al.* Prospective study on community - acquired pneumonia diagnosed and followed up by private practitioners. Abstracts of the 1991 Interscience Conference on Agents and Chemotherapy. **Am. Soc. Microbiol.**, v. 108, p. 56A, 1991. Abstract.
68. EWIG, E.; TORRES, A. Severe community-acquired pneumonia. **Clin. Chest Med.**, v. 20, p. 575-587, 1999.
69. EWIG, S. *et al.* Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, v. 158, p. 1102-1108, 1998.
70. FANG, G. D. *et al.* New and emerging aetiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. **Medicine**, v. 69, p. 307-316, 1990.

71. FANG, G. D.; YU, V. L.; VICKERS, B. S. Disease due to the Legionellaceae (other than *Legionella pneumophila*): historical, microbiological, clinical, and epidemiological review. **Medicine**, v. 68, p. 116-132, 1989.
72. FARR, B. M. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. **Respir. Med.**, v. 94, p. 954-963, 2000.
73. FARR, B. M. *et al.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. **Thorax**, v. 44, p. 1031-1035, 1989.
74. FERRER, M. *et al.* Diagnostic value of telescoping plugged catheters in HIV- infected patients with pulmonary infiltrates. **Chest**, v. 102, p. 76-83, 1992.
75. FINE, M. J. *et al.* A prediction rule do identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 243-250, 1997.
76. _____. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. **JAMA**, v. 274, p. 134-141, 1996.
77. FIORE, A. E. *et al.* Epidemic Legionnaire's disease two decades later: old sources, new diagnostic methods. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 426-433, 1998.
78. FIORE, A. E.; BUTLER, J. C. Detecting nosocomial Legionnaire's disease. **Infect. Med.**, v. 15, p. 625-635, 1998.
79. FISHMAN, J.A.- Introduction: pulmonary infection in special hosts. . In: FISHMAN, A. P.; ELIAS, J. A.; FISHMAN, J. A. (Ed.). **Fishman's pulmonary diseases and disorders**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. v. 2, p. 2095-2101.
80. FRASER, D. W. *et al.* Legionnaire's disease: description of an epidemic of pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, v. 297, p. 1189-1197, 1977.
81. FRASER, R. S. *et al.* **Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest**. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. p. 695-1033.
82. FREDRICKS, D. N.; REMINGTON, J. S. Tularemia presenting as community-acquired pneumonia. Implications in the era of managed care. **Arch. Intern. Med.**, v. 156, p. 2137-2140, 1996.
83. FRIEDMAN, M.; FRIEDLAND, G. Antony Leeuwenhock e as bactérias. In: _____. **As dez maiores descobertas da Medicina**. São Paulo: Companhia das Letras, 2000. p. 63-101.
84. FRIEDMAN, S. *et al.* Pontiac fever outbreaks associated with a cooling tower. **Am. J. Public Health**, v. 77, p. 568-571, 1987.
85. GALLAGHER, J. R. Bronchopneumonia in adolescence. **Yale J. Biol. Med.**, v. 7, p. 23-40, 1934.

86. GLEASON, P. P. *et al.* Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, v. 159, p. 2562-2572, 1999.
87. GLICK, T. H. *et al.* Pontiac fever: an epidemic of unknown origin in a health department. I: Clinical and epidemiological aspects. **Am. J. Epidemiol.**, v. 107, p. 149-160, 1978.
88. GOLDBERG, D. J. *et al.* Lochgoilhead fever: outbreak of a non-pneumonic legionellosis due to *Legionella micdadei*. **Lancet**, v. 1, p. 316-318, 1989.
89. GOMBERT, M. E. *et al.* Cavitory Legionnaires' pneumonia: nosocomial infection in renal transplant recipients. **Am. J. Surg.**, v. 147, p. 402-405, 1984.
90. GRADY, G. F.; GILFILLAN, R. F. Relation of Mycoplasma pneumoniae seroreactivity, immunosuppression, and chronic disease to Legionnaires' disease. A twelve-month prospective study of sporadic cases in Massachussets. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 607-610, 1979.
91. GRANADOS, A. *et al.* Pneumonia due to *L pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. **Eur. Respir. J.**, v. 2, p. 130-134, 1989.
92. GUPTA, A. K.; IMPERIALE, T. F.; SAROSI, G. A. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella pneumonia*. **Chest**, v. 120, p. 1064-1071, 2001.
93. GUTHRIE, P. J.; SILBERG, S. L.; LAWRENCE, C. H. Prevalence of *Legionella pneumophila* infection in Oklahoma. **J. Oklahoma Soc. Med. Assoc.**, v. 79, p. 686-690, 1986.
94. HACKMAN, B. A. *et al.* Comparison of Binax Legionella urinary antigen EIA with Binax RIA urinary antigen kit for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, p. 1579-1580, 1996.
95. HALEY, C. E. *et al.* Nosocomial Legionnaire's disease: a continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 583-586, 1979.
96. HAMEDANI, P. *et al.* The safety and efficacy of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia. **Chest**, v. 100, p. 1503-1506, 1991.
97. HANSMAN, D.; BULLEN, M. M. A resistant pneumococcus. **Lancet**, v. 2, p. 264-265, 1967.
98. HARRISON, T. G. *et al.* A multicenter evaluation of the Biotest legionella urinary antigen EIA. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 4, p. 359-365, 1998.
99. HARRISON, T. G.; DOSHI, N. Evaluation of the Bartels Legionella Urinary antigen enzyme immunoassay. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 20, p. 738-740, 2001.
100. HEFFELFINGER, J. D. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. **Arch. Intern. Med.**, v. 160, p. 1399-1408, 2000.

101. HELBIG, J. H. *et al.* Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. **J. Med. Microbiol.**, v. 50, p. 509-416, 2001.
102. _____. Diagnostic relevance of the detection of Legionella DNA in urine samples by the polymerase chain reaction. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 18, p. 716-722, 1999.
103. HENN, L. A. *et al.* Pneumonia por *Legionella pneumophila* e síndrome da angústia respiratória do adulto: relato de um caso. **J. Pneumol.**, v. 21, p. 89-91, 1995.
104. HERNANDEZ, F. J. *et al.* Legionnaires' disease. Postmortem pathologic findings of 20 cases. **M. J. Clin. Pathol.**, v. 73, p. 488-495, 1980.
105. HERWALDT, L. A. *et al.* A new *Legionella* species, *Legionella feeleii* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. **Ann. Intern. Med.**, v. 100, p. 333-338, 1984.
106. HOLLOWAY, Y.; SNIJDER, J. A.; BOERSMA, W. G. Demonstration of circulating pneumococcal immunoglobulin G immunocomplexes in patients with community-acquired pneumonia by means of an enzyme-linked immunosorbent assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 31, p. 3247-3254, 1993.
107. HUNT, D. A. *et al.* An outbreak of Legionnaire's disease in Gloucester. **Epidemiol. Infect.**, v. 107, p. 133-141, 1991.
108. ISHIMATSU, S. *et al.* Sampling and detection of *Legionella pneumophila* aerosols generated from an industrial cooling tower. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, p. 421-427, 2001.
109. JACOBS, M. R. *et al.* Emergence of multiply-resistant pneumococci. **N. Engl. J. Med.**, v. 199, p. 735-740, 1978.
110. JERNIGAN, D. B. *et al.* Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. **Lancet**, v. 347, p. 494-499, 1996.
111. JOHNSON, J. T. *et al.* Nosocomial legionellosis uncovered in surgical patients with head and neck cancer: implications for epidemiological reservoir and mode of transmission. **Lancet**, v. 2, p. 298-300, 1985.
112. KANTOR, H. G. The many radiologic faces of pneumococcal pneumonia. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 137, p. 1213, 1981.
113. KASHUBA, A. D. M.; BALLOW, C. H. *Legionella* urinary antigen testing :potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 224, p. 129-139, 1996.
114. KATZ, D.; LEUNG, A. N. Radiology of pneumonia. **Clin. Chest Med.**, v. 20, p. 549-562.

115. KAUFMAN, A. F. *et al.* Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (*Legionella pneumophila*) and demonstration of its mode of transmission. **Am. J. Epidemiol.**, v. 114, p. 337-347, 1981.
116. KAUPPINEN, M. T. *et al.* The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during Chlamydia pneumoniae epidemic in Finland. **J. Infect. Dis.**, v. 172, p. 1330-1335, 1995.
117. KAZANDJIAN, D.; CHIEW, R.; GILBERT, G. L. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Bifax enzyme Immunoassay urinary antigen test. **J. Clin. Microbiol.**, v. 35, p. 954-956, 1997.
118. KIRBY, B. D. *et al.* Legionnaire's disease: report of 65 nosocomially acquired cases and a review of the literature. **Medicine**, v. 59, p. 188-205, 1980.
119. KIRBY, B. D.; PECK, H.; MEYER, R. D. Radiographic features of Legionnaire's disease. **Chest**, v. 76, p. 562-565, 1979.
120. KOHLER, R. B. Antigen detection for the rapid diagnosis of mycoplasma and Legionella pneumonia. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 4, Suppl 3, p. 47S-59S, 1986.
121. KOHLER, R. B.; SATHAPATAYAVONGS, B. Recent advances in the diagnosis of serogroup 1 *L. pneumophila* pneumonia by detection of urinary antigen. **Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.**, v. 255, p. 102-107, 1983.
122. KOHLER, R. B.; WHEAT, L. J. Rapid diagnosis of pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup. **J. Infect. Dis.**, v. 146, p. 444, 1982.
123. KOHLER, R. B.; WINN, W. C.; WHEAT, L. J. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaire's disease. **J. Clin. Microbiol.**, v. 20, p. 605-607, 1984.
124. KOHLER, R. B. *et al.* Cross-reactive urinary antigens among patients infected with *Legionella pneumophila* serogroups 1 and 4 and the Leiden 1 strain. **J. Infect. Dis.**, v. 152, p. 1007-1012, 1985.
125. _____. Immunologic diversity among serogroup 1 *Legionella pneumophila* urinary antigens demonstrated by monoclonal antibody enzyme-linked immunosorbent assays. **J. Clin. Microbiol.**, v. 26, p. 2059-2063, 1988.
126. _____. Rapid diagnosis of pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. **J. Infect. Dis.**, v. 146, p. 444, 1982.
127. _____. Rapid radioimmunoassay diagnosis of Legionnaire's disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 94, p. 601-605, 1981.
128. KROBOTH, F. J. *et al.* Clinico-radiographic correlations with the extent of Legionnaire's disease. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 141, p. 263-268, 1983.

129. KUZMAN, I. *et al.* Azithromycin for treatment of community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: a retrospective study. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 27, p. 503-505, 1995.
130. LAING, R. *et al.* Community-acquired pneumonia in Christchurch and Waikato 1999-2000: microbiology and epidemiology. **N. Z. Med. J.**, v. 114, p. 488-492, 2001.
131. LATTIMER, G. L. *et al.* The Philadelphia epidemic of Legionnaire's disease: clinical, pulmonary, and serologic findings two years later. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 522-526, 1979.
132. LAUSSUC, S. *et al.* False-positive DNA probe test for *Legionella* species associated with a cluster of respiratory illnesses. **J. Clin. Microbiol.**, v. 26, p. 1442-1444, 1988.
133. LAWRENCE, I. G. *et al.* An atypical case of atypical pneumonia. **Br. J. Clin. Prac.**, v. 50, p. 346-348, 1996.
134. LEE, A. S.; SELWYN, P. A. Cavitating lung mass due to *Legionella* infection in a patient with AIDS. **Am. J. Med.**, v. 105, p. 454-455, 1998.
135. LEINONEN, M. *et al.* Demonstration of pneumolysin antibodies in circulating immune complexes – a newdiagnostic meted for pneumococcal pneumonia. **Serodiagn. Immunother. Infect. Dis.**, v. 4, p. 451-458, 1990.
136. LELAND, D. S.; KOHLER, R. B. Evaluation of the L-CLONE *Legionella pneumophila* serogroup 1 urine antigen latex test. **J. Clin. Microbiol.**, v. 29, p. 2220-2223, 1991.
137. LEPINE, L. A. *et al.* A recurrent outbreak of nosocomial Legionnaires' disease detected by urinary antigen testing: evidence for long-term colonization of a hospital plumbing system. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 19, p. 905-910, 1998.
138. LEVIN, A. S. S. *et al.* An outbreak of nosocomial Legionnaire's disease in a renal transplant unit in São Paulo, Brasil. **J. Hosp. Infect.**, v. 18, p. 243-248, 1991.
139. _____. Eletric showers as a control measure for *Legionella* spp in a renal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis study team. **J. Hosp. Infect.**, v. 30, p. 133-137, 1995.
140. LEVY, M. A. *et al.* Insuficiência respiratória aguda secundária a pneumonia por *Legionella*: relato de um caso. **Rev. Bras. Ter. Intens.**, v. 4, p. 94-98, 1992.
141. LIEBERMAN, D. Atypical pathogens in community-acquired pneumonia. **Clin. Chest Med.**, v. 20, p. 489-497, 1999.
142. LIEBERMAN, D. *et al.* Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. **Thorax**, v. 51, p. 179-184, 1996.
143. _____. Pneumonia with serological evidence of acute infection with the Chlamydia-like microorganism "Z". **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 156, p. 578-582, 1997.

144. LIM, W. S. *et al.* Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA), in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. **Thorax**, v. 56, p. 296-301, 2001.
145. LIU, C.; EATON, M. D. L.; HEYL, J. T. Studies on primary atypical pneumonia, II. Observations concerning development and immunological characteristics of antibody in patients. **J. Exptl. Med.**, v. 109, p. 545-556, 1959.
146. LOBOS, T. M.; INFANTE, V. Seroprevalencia de *Legionella pneumophila* en población Chilena. **Rev. Med. Chile**, v. 117, p. 83-84, 1989.
147. LOBOS, T. M. *et al.* Seroprevalencia de infección por *Legionella pneumophila* en adultos sanos de Santiago de Chile. **Rev. Med. Chile**, v. 121, p. 1123-1127, 1993.
148. LOEB, M. *et al.* Two nursing home outbreaks of respiratory infection with *Legionella sainthelensi*. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 47, p. 547-552, 1999.
149. LOWRY, P. W.; TOMPKINS, L. S. Nosocomial legionellosis: a review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. **Am. J. Infect. Control**, v. 21, p. 21-27, 1993.
150. MAARTENS, G. *et al.* Atypical bacteria are a common cause of community-acquired pneumonia in hospitalized adults. **S. Afr. Med. J.**, v. 84, p. 678-682, 1994.
151. MACFARLANE, J. T. *et al.* Comparative radiographic features of community acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. **Thorax**, v. 39, p. 28-33, 1984.
152. MAIWALD, M. *et al.* Comparison of polymerase chain reaction and conventional culture for the detection of legionellas in hospital water samples. **J. Appl. Bacteriol.**, v. 76, 216-225, 1994.
153. MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. The Canadian community-acquired pneumonia consensus group. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. **Can. J. Infect. Dis.**, v. 4, p. 25-28, 1993.
154. MANGIONE, E. J. *et al.* An outbreak of Pontiac fever related to whirlpool use, Michigan 1982. **JAMA**, v. 253, p. 535-539, 1985.
155. MARRIE, T. J. Acute bronchitis and community-acquired pneumonia. In: FISHMAN, A. P.; ELIAS, J. A.; FISHMAN, J. A. (Ed.). **Fishman's pulmonary diseases and disorders**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. v. 2, p. 1985-1996.
156. _____. Community-acquired Legionnaire's disease: a reassessment. In: BARBAREE, J. M.; BREIMAN, R. F.; DUFOUR, A. P. (Ed.). **Legionella: current status and emerging perspectives**. Washington: American Society for Microbiology, 1993. p. 46-47.

157. _____. Diagnosis of *Legionellaceae* as a cause of community-acquired pneumonia - "continue to treat first and not bother to ask questions later" – not a good idea. **Am. J. Med.**, v. 110, p. 73-75, 2001.
158. MARRIE, T. J.; DURANT, H.; YATES, L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a 5 year prospective study. **Rev. Infect. Dis.**, v. 11, p. 586-599, 1989.
159. MARRIE, T. J. *et al.* Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. **Am. J. Med.**, v. 101, p. 508-515, 1996.
160. _____. Legionella-like and other amoebal pathogens as agents of community-acquired pneumonia. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 7, p. 1026-1029, 2001.
161. MARSTON, B. J.; LIPMAN, H. B.; BREIMAN, R. F. Surveillance for Legionnaire's disease: risk factors for morbidity and mortality. **Arch. Intern. Med.**, v. 154, p. 2417-2422, 1994.
162. MARSTON, B. J. *et al.* Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. **Arch. Intern. Med.**, v. 157, p. 1709-1718, 1997.
163. _____. Preliminary findings of a Community-based pneumonia study. In: BARBAREE, J. M.; BREIMAN, R. F.; DUFOUR, A. P. (Ed.). **Legionella: current status and emerging perspectives**. Washington: American Society for Microbiology, 1993. p. 36-37.
164. MATSIOTA-BERNARD, P. *et al.* Evaluation of commercial amplification kit for detection of *Legionella pneumophila* in clinical specimens. **J. Clin. Microbiol.**, v. 32, p. 1503-1505, 1994.
165. MAZIERI, N. A. O.; GODOY, C. V. F. Legionelose associada a pneumopatias em São Paulo. Estudo da comprovação etiológica por isolamento e sorologia. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 35, p. 1-10, 1993.
166. MAZIERI, N. A. O. *et al.* Legionnaire's disease in the renal transplant unit of Hospital das Clínicas, FMUSP, during a five-year period (1988-1993). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 36, p. 231-236, 1994.
167. MCDADE, J. E. *et al.* Legionnaire's disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 297, p. 1197-1203, 1977.
168. MCNALLY, C. *et al.* Potential importance of *Legionella species* as etiologies in community-acquired pneumonia (CAP). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 38, p. 79-82, 2000.
169. MCWHINNEY, P. H.; RAGUNATHAN, P. L.; ROWBOTTHAM, T. J. Failure to produce detectable antibodies to *Legionella pneumophila* by na immunocompetent adult. **J. Infect.**, v. 41, p. 91-92, 2000.

170. MEIRA, D. A. *et al.* Pneumonia por *Legionella pneumophila* com insuficiência respiratória aguda e evolução fatal. **Arq. Bras. Med.**, v. 67, p. 25-27, 1993.
171. MELBYE, H.; DALE, K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. **Acta Radiol.**, v. 33, p. 79-81, 1992.
172. METLAY, J. P. *et al.* Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, v. 157, p. 1453-1459, 1997.
173. MEYER, R. D. Legionnaire's disease update: be prepared for this summer. **J. Respir. Dis.**, v. 1, p. 12, 1980.
174. MILLER, A. C. Early clinical differentiation between Legionnaires' disease and other sporadic pneumonias. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 526-528, 2001.
175. _____. Hyponatremia in Legionnaire's disease. **Br. Med. J.**, v. 284, p. 558-559, 1982.
176. MILLER, L. *et al.* Use of polymerase chain reactions in an epidemiologic investigation of Pontiac fever. **J. Infect. Dis.**, v. 168, p. 769-772, 1993.
177. MIRICH, D.; GRAY, R.; HYLAND, R. Legionella lung cavitation. **J. Can. Assoc. Radiol.**, v. 41, p. 100-102, 1990.
178. MMWR. Hantavirus pulmonary syndrome-United States, 1995 and 1996. **MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 45, p. 291-295, 1996.
179. MOINE, P. *et al.* Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. **Chest**, v. 105, p. 1487-1495, 1994.
180. MONFORTE, R. *et al.* Delayed seroconversion, legionnaires' disease, and age. **Lancet**, v. 2, p. 1190, 1988.
181. MONSIEUR, I. *et al.* Severe community-acquired pneumonia caused by atypical organisms. **Acta Clin. Belg.**, v. 52, p. 112-115, 1997.
182. MOORE, E. H. *et al.* Legionnaires disease in the renal transplant patient: clinical presentation and radiographic progression. **Radiology**, v. 163, p. 589, 1984.
183. MUDER, R. R.; YU, V. L. Legionella. In: NIEDERMAN, M. S.; SAROSI, G. A.; GLASSROTH, J. **Respiratory diseases**. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2001. p. 413-423.
184. MUDER, R. R.; YU, V. L.; WOO, A. H. Mode of transmission of *Legionella pneumophila*: a critical review. **Arch. Intern. Med.**, v. 146, p. 1607-1612, 1993.
185. MULAZIMOGLU, L.; YU, V. L. Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? **Chest**, v. 120, p. 1049-1052, 2001.

186. MUNDY, L. M. *et al.* Community-acquired pneumonia: impact of immune status. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 152, p. 1309-1315, 1995.
187. MURDOCH, D. R. *et al.* Use of the polymerase-chain-reaction to detect Legionella DNA in urine and serum samples from patients with pneumonia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 23, p. 475-480, 1996.
188. MURRAY, J. F. *et al.* Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, p. 1682-1688, 1984.
189. NARAQI, S.; KIRKPATRICK, G. P.; KABINS, S. Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. **J. Pediatr.**, v. 85, p. 671-673, 1974..
190. NEILL, A. M. *et al.* Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. **Thorax**, v. 51, p. 1010-1016, 1996.
191. NELSON, D. P.; RENSIMER, E. R.; RAFFIN, T. A. *Legionella pneumophila* pericarditis without pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, v. 145, p. 926, 1985.
192. NEVES, C. M. C. **Pneumonia por Legionella pneumophila: estudo de 10 casos.** 1989. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1989.
193. NGUYEN, M. L.; YU, V. L. Legionella infection. **Clin. Chest Med.**, v. 12, p. 257-268, 1991.
194. NICHOL, K. L.; PARENTI, C. M.; JOHNSON, J. E. High prevalence of positive antibodies to *Legionella pneumophila* among outpatients. **Chest**, v. 100, p. 663-666, 1991.
195. NICHOL, K. L. *et al.* Legionella antibody titers in patients with community acquired pneumonia: a seroprevalence study. **Clin. Res.**, v. 35, p. 859A, 1987.
196. NIEDERMAN, M. S. Community-acquired pneumonia. In: NIEDERMAN, M. S.; SAROSI, G. A.; GLASSROTH, J. **Respiratory Infections**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 181-193.
197. _____. Respiratory infections. In: American College of Chest Physician. CHEST 1998. **ACCP Literature Review Course 1998**. ACCP: Toronto, 1998. p. 100-114.
198. NIEDERMAN, M. S.; MARRIE, T. J. Community-acquired pneumonia. In: NIEDERMAN, M. S.; SAROSI, G. A.; GLASSROTH, J. **Respiratory infections: a scientific basis for management**. Philadelphia: WB Saunders, 1994. p. 125-138.
199. NORDIC ATYPICAL PNEUMONIA STUDY GROUP. Atypical pneumonia in the Nordic countries: aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 39, p. 499-508, 1997.

200. OLAECHEA, P. M. *et al.* A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. **Intensive Care Med.**, v. 22, p. 1294-1300, 1996.
201. OLIVERIO, M. J. *et al.* Diagnosis of Legionnaires' disease by radioimmunoassay of *Legionella* antigen in pleural fluid. **J. Clin. Microbiol.**, v. 29, p. 2893-2894, 1991.
202. PACHON, J. *et al.* Severe community-acquired pneumonia. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 142, p. 369, 1990.
203. PARK, D. R. *et al.* Etiology of Community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of HIV infection and initial severity of illness. **J. Infect. Dis.**, v. 184, p. 268-277, 2001.
204. PASTORIS, M. C. *et al.* Legionnaire's disease on a cruise ship linked to the water supply system: clinical and public health implications. **Clin. Infect. Dis.**, v. 28, p. 33-38, 1999.
205. PEDRO-BOTET, M. L. *et al.* Nosocomial and community-acquired *Legionella* pneumonia. Clinical comparative analysis. **Eur. Respir. J.**, v. 8, p. 1929, 1995.
206. _____. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 14-19, 1998.
207. PELLIZARI, V. H.; MARTINS, M. T. Ocorrência de *Legionella spp* em águas provenientes de residências, prédios públicos e de ambientes hospitalares e industriais de São Paulo – Brasil. **Rev. Microbiol.**, v. 26, p. 186-191, p. 1995.
208. PEREIRA E SILVA, J. L. Doença dos legionários: relato do primeiro caso no Brasil. **J. Pneumol.**, v. 11, p. 26-30, 1985.
209. PEREIRA GOMES, J. C. *et al.* *Legionella pneumophila* associada à insuficiência respiratória aguda. Primeiro isolamento no Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 31, p. 368-376, 1989.
210. PLOUFFE, J. F. Evolution of chemotherapy and diagnostic tests. In: BARBAREE, J. M.; BREIMAN, R. F.; DUFOUR, A. P. (Ed.). **Legionella - Current Status and Emerging Perspectives**. Washington: American Society for Microbiology. p. 294-295, 1993.
211. _____. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, Suppl. 2, p. S35-S39, 2001.
212. PLOUFFE, J. F. *et al.* Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. **Clin. Infect. Dis.**, v. 20, p. 1286-1291, 1995.
213. POLITTI, B. D. *et al.* A major focus of Legionnaires' disease in Bloomington, Indiana. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 587-591, 1979.

214. PORATH, A.; SCHLAEFFER, F.; LIEBERMAN, D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. **J. Infect.**, v. 34, p. 41-48, 1997.
215. PORTO, N. S. *et al.* Pneumonia por *Legionella pneumophila*: relato do Segundo caso brasileiro. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 28, 368-370, 1986.
216. POSHNI, I. A.; MILLIAN, S. J. Seroepidemiology of *Legionella pneumophila* serogroup 1 in healthy residents of New York City. **N. Y. State J. Med.**, v. 85, p. 10-14, 1985.
217. RAJAGOPALAN-LEVASSEUR, P. *et al.* Comparative posantibacterial activities of pefloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin against intracellular multiplication of *L pneumophila* serogroup 1. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 34, p. 1733-1738, 1990.
218. RAMIREZ, J. A.; SUMMERSGIL, J. T. Rapid tests for the diagnosis of *Legionella* infections. **J. Ky. Med. Assoc.**, v. 92, p. 62-65, 1994.
219. RAMIREZ, J. A. *et al.* Diagnosis of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 24, p. 7-14, 1996.
220. REIMAN, H. A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrate virus. **JAMA**, v. 11, p. 2377-2384, 1938.
221. RELLO, J. Prescription of macrolides in community-acquired pneumonia. **Chest**, v. 113, p. 1155-1158, 1998.
222. RELLO, J. *et al.* A 3-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. **Chest**, v. 103, p. 232, 1993.
223. RENNER, E. D. *et al.* Legionnaires' disease in pneumonia patients in Iowa. A retrospective seroepidemiologic study, 1972-1977. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 603-606, 1979.
224. RESEARCH COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY AND THE PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE. Community acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors, and outcome. **Q. J. Med.**, v. 62, p. 195-222, 1987.
225. RIGBY, E. W. *et al.* Stability of *Legionella* urinary antigens over time. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 28, p. 1-3, 1997.
226. RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente. Divisão de Programas de Saúde. Seção de Pneumologia Sanitária. **Programa de controle das infecções respiratórias do adulto. Normas técnicas e operacionais.** Porto Alegre, 1997.
227. ROCHA, R. T. *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. **J. Pneumol.**, v. 26, p. 5-14, 2000.

228. RODERO, F. G. *et al.* Legionnaires' disease in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis.**, v. 21, p. 7112-7113, 1995.
229. RUF, B. *et al.* Prevalence and diagnosis of *Legionella* pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. **J. Infect. Dis.**, v. 162, p. 1441-1448, 1990.
230. _____. The incidence of *Legionella* pneumonia: a 1 year prospective study in a large community hospital. **Lung**, v. 167, p. 11-22, 1989.
231. RUIZ-GONZALEZ, A. *et al.* Is *S pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. **Am. J. Med.**, v. 106, p. 385-390, 1999.
232. SAROSI, G.A. Atypical pneumonia. **Postgrad. Med.**, v. 105, p. 131-138, 1999.
233. SATHAPATAYAVONGS, B. *et al.* Rapid diagnosis of Legionnaire's disease by urinary antigen detection. Comparison of ELISA and radiomunoassay. **Am. J. Med.**, v. 72, p. 576-582, 1982.
234. _____. Rapid diagnosis of legionnaires' disease by latex agglutination. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 127, p. 559-562, 1983.
235. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. **J. Pneumol.**, v. 24, p. 66-72, 1998.
236. _____. Consenso Brasileiro de Pneumonias em indivíduos adultos imunocompetentes. SBPT, 2001. **J. Pneumol.**, v. 27, Supl. 1, p. 1-40, 2001.
237. SOPENA, N. *et al.* Comparative study of the clinical presentation of Legionella Pneumonia and other community-acquired pneumonias. **Chest**, v. 113, p. 1195-1200, 1998.
238. _____. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 18, p. 852-858, 1999.
239. SPITALNY, K. C. *et al.* Pontiac fever associated with a whirlpool spa. **Am. J. Epidemiol.**, v. 120, p. 809-817, 1984.
240. SPSS. **Statistical Package for Social Science, version 10**. Chicago: SPSS, 1999.
241. STARCZEWSKI, A. R. *et al.* Clinical prognostic indices of fatality in elderly patients admitted to hospital with acute pneumonia. **Age Aging**, v. 17, p. 181-186, 1988.
242. STEELE, T. W. Legionnaires' disease in South Australia, 1979-1988. **Med. J. Aust.**, v. 151, p. 322-326, 1989.
243. STEINHOFF, D. *et al.* Chlamydia pneumoniae as a cause of community acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. **Clin. Infect. Dis.**, v. 22, p. 958-964, 1996.

244. STORCH, G. A.; SAGEL, S. S.; BAINE, W. B. The chest roentgenogram in sporadic cases of Legionnaire's disease. **JAMA**, v. 245, p. 587, 1981.
245. STORCH, G. *et al.* Prevalence of antibody to Legionnaire's disease bacterium in middle-age and elderly Americans. **J. Infect. Dis.**, v. 140, p. 784-788, 1979.
246. STOUT, J. E.; YU, V. L. Current concepts: Legionellosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 682-687, 1997.
247. SWARTZ, M. N. Approach to the patient with pulmonary infections. In: FISHMAN, A. P.; ELIAS, J. A.; FISHMAN, J. A. (Ed.). **Fishman's pulmonary diseases and disorders**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. v. 2, p. 1905-1937.
248. SYRJALA, H. *et al.* High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, p. 358-363, 1998.
249. TAN, J. S. *et al.* Persistently positive culture results in a patient with community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila*. **Clin. Infect. Dis.**, v. 32, p. 1562-6, 2001.
250. TAN, M. J. *et al.* The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. **Chest**, v. 117, p. 398-403, 2000.
251. TANG, P. W.; KRISHNAN, C. *Legionella* Antigenuria: six-year study of broad-spectrum enzyme-linked immunosorbent assay as a routine diagnostic test. In: BARBAREE, J. M.; BREIMAN, R. F.; DUFOUR, A. P. (Ed.). **Legionella: Current Status and Emerging Perspectives 1993**. Washington: American Society for Microbiology, 1993. p. 12-13.
252. TANG, P. W.; TOMA, S. Broad-spectrum enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Legionella* soluble antigens. **J. Clin. Microbiol.**, v. 24, p. 556-558, 1986.
253. TEGLIA, O. F. *et al.* Leptospiral pneumonia. **Chest**, v. 108, p. 874-875, 1995.
254. THOMAS, D. L.; MUNDY, L. M.; TUCKER, P. C. Hot tub legionellosis. Legionnaires' disease and Pontiac fever after a point-source exposure to *Legionella pneumophila*. **Arch. Intern. Med.**, v. 153, p. 2597-2599, 1993.
255. THORNSBERRY, V. *et al.* Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in the 1996-1997 respiratory season: the trust study. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 29, p. 249-257, 1997.
256. TILTON, R. C. Legionnaire's disease antigen detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 697-698, 1979.
257. TOMPKINS, L. S. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. **N. Engl. J. Med.**, v. 318, p. 530-535, 1988.
258. TORRES, A. *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognosis factors. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 144, p. 312-318, 1991.

259. TORRES, J. M. *et al.* Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 140, p. 306, 1989.
260. _____. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in a community hospital. **Chest**, v. 113, p. 387-390, 1998.
261. TSAI, T. F. *et al.* Legionnaires' disease: clinical features of the epidemic in Philadelphia. **Ann. Intern. Med.**, v. 90, p. 509-517, 1979.
262. TUDDENHAM, W. J. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 143, p. 509-517, 1984.
263. VERGIS, E. N.; YU, V. L. New directions for future studies of community-acquired pneumonia: optimizing impact on patient care. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 18, p. 847-851, 1999.
264. VERGIS, E. N. *et al.* Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. **Arch. Intern. Med.**, v. 160, p. 1294-1300, 2000.
265. VERONESI, R.; BARBOSA, S. F. C.; COSCINA, A.L. Legionelose no Brasil. Inquérito sorológico entre doadores de sangue e trabalhadores em unidade de terapia intensiva de três hospitais de São Paulo. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. USP**, v. 39, p. 257-259, 1984.
266. WANTANAKUNAKORN, C.; BAILEY, T. A. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community-teaching hospital, 1992-1996. **Arch. Intern. Med.**, v. 157, p. 1965, 1997.
267. WATERER, G. W.; BASELSKI, V. S.; WUNDERINK, R. G. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. **Am. J. Med.**, v. 110, p. 41-48, 2001.
268. WEBER, D. J.; RUTALA, W. A.; MAYHALL, C. G. Nosocomial respiratory tract infections and Gram-negative pneumonias. In: FISHMAN, A. P.; ELIAS, J. A.; FISHMAN, J. A. (Ed.). **Fishman's pulmonary diseases and disorders**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. v. 2, p. 2213-2233.
269. WHO. World Health Organization. Epidemiology, prevention and control of legionellosis: memorandum from a WHO meeting. **Bull World Health Organ.**, v. 68, p. 155-164, 1990.
270. WILKINSON, H. W.; CRUCE, D. D.; BROOME, C. V. Validation of *Legionella pneumophila* indirect immunofluorescence assay with epidemic sera. **J. Clin. Microbiol.** v. 13, p. 139-146, 1981.

271. WILKINSON, H. W. *et al.* Reactivity of serum from patients with suspected legionellosis against 20 antigens of Legionellaceae and *Legionella* – like organisms by indirect immunofluorescence test. **J. Infect. Dis.**, v. 147, p. 23-31, 1983.
272. WILLIAMS, A.; FEATHERSTONE, A. S. The early diagnosis of legionnaires' disease in a *Legionella pneumophila* aerosol-infected guinea pig model; comparison of a method developed for detecting *Legionella pneumophila* antigens in urine and the demonstration of circulating antibody by enzyme-linked immunosorbent assay. **J. Infect.**, v. 16, p. 47-54, 1988.
273. WOODHEAD, M. Community-acquired pneumonia guidelines - an international comparison: a view from Europe. **Chest**, v. 113, suppl. 3, p. 183S-187S, 1998.
274. WOODHEAD, M. A.; MCFARLANE, J. T. Comparative clinical and laboratory features of *Legionella* with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. **Br. J. Dis. Chest**, v. 81, p. 133-139, 1987.
275. YU, V. L. Could aspiration be the mode of transmission for *Legionella*? **Am. J. Med.**, v. 95, p. 13-15, 1993.
276. YU, V. L. *Legionella pneumophila* (Legionnaire's disease). In: MANDELL, GL; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4th. ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995. v. 2, p. 2087-2097.
277. YU, V. L.; VERGIS, E. N. Legionellosis. In: FISHMAN, A. P.; ELIAS, J. A.; FISHMAN, J. A. (Ed.). **Fishman's pulmonary diseases and disorders**. 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1998. v. 2, p. 2235-2246.
278. YU, V. L. *et al.* Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. **J. Infect. Dis.**, v. 186, p. 127-128, 2002a.
279. _____. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. **N. Engl. J. Med.**, 2002b. Enviado para avaliação.
280. _____. Legionnaire's disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. **Am. J. Med.**, v. 73, p. 357-361, 1982.
281. ZAMBONI, M. *et al.* Doença dos Legionários. **J. Bras. Med.**, v. 61, p. 50-55, 1991.
282. ZIMMERMAN, S. E. *et al.* Immunoglobulin M antibody titers in the diagnosis of Legionnaire's disease. **J. Clin. Microbiol.**, v. 16, p. 1007-1011, 1982.
283. ZURAVLEFF, J. J. *et al.* Diagnosis of Legionnaires' disease. **JAMA**, v. 250, p. 1981-1985, 1983.

9 APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

Número do protocolo -

Instituição - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador responsável - Dra. Maria Bernadete F. Chedid

Nome do paciente -

1-Justificativa e objetivo desse estudo

As pneumonias se constituem na primeira causa de morte por doenças infecciosas nos EUA, ocupando o 6º lugar entre as causas de morte, resultando em 600 000 hospitalizações por ano nesse último país. Por não ser uma doença infecciosa de comunicação obrigatória, sua incidência é baseada em estimativas. Calcula-se que cerca de 4 milhões de casos de pneumonia comunitária ocorram anualmente, dos quais 1/5 requerem hospitalização, atingindo uma mortalidade de 25% a 50 %.

Apesar do progresso ocorrido nas técnicas de diagnóstico e na produção de novos antibióticos, o tratamento das pneumonias continua sendo um desafio para a Medicina porque os agentes infecciosos causadores de pneumonia não são identificados em cerca de 50% dos casos, mesmo nos EUA usando-se as técnicas diagnósticas mais sensíveis e específicas disponíveis (Niederman et al, 1993; Bartlett & Mundy, 1995); nos países baixos essa taxa chega a 45% (Both et al, 1996). No Brasil não temos levantamentos para nos guiar.

O objetivo desse projeto de pesquisa é começar esse levantamento em nosso meio; ao estudar os pacientes com pneumonia no HCPA, tentaremos identificar os germes causadores para tratá-los mais corretamente e futuramente orientar com mais eficiência o tratamento empírico dessa doença. Atualmente há uma tendência à utilização de medicações de amplo espectro, na tentativa de cobrir todos os germes, incorrendo em gastos com medicações mais caras e em resposta inadequada a essas medicações, com conseqüente aumento da gravidade da doença.

Novos agentes infecciosos estão sendo reconhecidos como causadores de pneumonia, os quais não são detectados pelos métodos laboratoriais já existentes, e tampouco respondem aos antibióticos usuais para o tratamento das pneumonias. Assim, nós nos propomos a desenvolver também novas técnicas laboratoriais que possam detectar os novos agentes infecciosos.

2- Rotina de atendimento

Os pacientes serão selecionados por ocasião de seu primeiro atendimento no Serviço de Emergência do HCPA, ou no ambulatório, de acordo com critérios de seleção constantes no Protocolo de Atendimento. **NAO HAVERÁ NENHUMA DIFERENÇA ENTRE O SEU ATENDIMENTO SE VOCE CONCORDAR EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO**, exceto o fato de que você receberá medicamentos gratuitamente para o seu tratamento. Você fará exames de RX de Torax, de sangue e de urina como todos os pacientes - a diferença é que no seu sangue e na sua urina serão realizados exames especiais, os quais você terá de repetir em 4 a 6 semanas para controle. Se você não estiver internado no hospital, você terá de retornar ao ambulatório para reconsulta 4 a 6 semanas depois da primeira consulta. Se você se internou, voltará na data que foi combinada com seu médico assistente por ocasião da alta hospitalar.

3- Possíveis riscos e benefícios

Os pacientes que forem atendidos e participarem desse estudo se submeterão aos mesmos procedimentos que aqueles pacientes que não quiserem participar. Não haverá riscos adicionais.

Aqueles que participarem, contudo, terão o benefício de obterem exames mais completos em busca de seu diagnóstico e receberão medicamentos gratuitamente para custear seu tratamento, pelo menos parcialmente. Além do benefício direto para o seu caso, suas conclusões poderão beneficiar futuramente muitas pessoas em situação semelhante à sua e até evitando que a doença nessas pessoas se agrave.

4 - Direito de desistência

A sua participação no estudo é inteiramente voluntária. Você poderá desistir de participar a qualquer momento. Caso você prefira não participar, será atendido normalmente pelo ambulatório de pneumologia do HCPA. Somente não receberá os medicamentos gratuitos que os participantes do programa receberão.

5 - Sigilo

Os resultados desse estudo serão discutidos com você. TODA E QUALQUER INFORMAÇÃO PESSOAL SERÁ CONSIDERADA CONFIDENCIAL E UTILIZADA SOMENTE COM FINALIDADE CIENTÍFICA, SENDO A SUA IDENTIDADE MANTIDA EM SIGILO.

6 - Segurança

Os resultados dos exames serão registrados em seu prontuário e em sua ficha individual, e seu tratamento será acompanhado por médicos do ambulatório de pneumologia . Se houver qualquer dúvida, essa será de responsabilidade dos pesquisadores responsáveis.

7 - Dúvidas

....., pesquisador associado, discutiu essas informações comigo e ofereceu-se para esclarecer minhas dúvidas. Se me ocorrerem outras perguntas no decorrer do estudo, poderei contatá-lo através do fone.....ou procurar a dra. Maria Bernadete Chedid , coordenadora do estudo, pelo fone

8 - Consentimento

Após ter lido e compreendido as informações acima, foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas para esclarecer minhas dúvidas. Através desse instrumento, tomo parte voluntariamente no presente estudo.

APÊNDICE 3

TABELAS

Tabela 25 – Pacientes excluídos do plano piloto por não apresentarem consolidação ao RX de tórax ou por apresentarem etiologia definida por outro agente infeccioso

Pacientes e data	Motivo de exclusão
1) EMP 8/2/00	sem consolidação ao RX de tórax
2) CSP 17/2/00	idem
3) ZMF 16/3/00	idem
4) JLFL 16/3/00	idem
5) ISL 16/3/00	idem
6) RC 6/4/00	idem
7) FAS 21/6/00	idem
8) HPA 26/7/99	idem
9) CAS 26/7/99	idem
10) LMS 28/10/99	idem
11) EGCR 8/11/99	idem
12) CBS 25/8/99	idem
13) RG 7/10/99	idem
14) MVBM 24/2/00	idem
15) JCAS 17/2/00	leptospirose
16) MZC 29/11/99 (TBC)	TBC pulmonar
17) WSCF 28/10 (TBC)	TBC pulmonar

Tabela 26 - Co-morbidades em 58 pacientes com pneumonia que internaram no HCPA e na Santa Casa para tratamento (pacientes do plano piloto)

Co-morbidades	Pacientes (N)	%
1) HIV positivos com SIDA ou não	20	34,5%
2) Tabagismo	17	29,3%
3) DPOC	8	13,8%
4) Asma	2	3,4%
5) Sequela de TBC com bronquite	1	1,7%
6) Shunt intrapulmonar	1	1,7%
7) HAS	7	12,1%
8) Cardiopatia hipertensiva e/ou isquêmica	7	12,1%
9) Insuficiência cardíaca franca	4	6,9%
10) AVC no passado	1	1,7%
11) AVC com coma	3	5,2%
12) Doença de Parkinson	2	3,4%
13) Diabete	8	13,8%
14) Hepatopatia	2	3,4%
15) Alcoolismo	3	5,2%
16) Insuficiência renal	1	1,7%
17) Hipotireoidismo	1	1,7%
18) Doença autoimune (retocolite ulcerativa)	1	1,7%
19) Doença subjacente com munossupressão*	25	43,1%
20) Doença crônica subjacente #	22	37,9%
21) Total de pacientes	58	100%

Doença crônica subjacente foi definida como doença cardíaca, pulmonar, renal, hepática ou diabete mellitus.

*Doença subjacente com munossupressão foi definida como esplenectomia; neoplasia hematológica; doença autoimune; receptor de transplante; uso de medicação imunossupressora nas 4 semanas anteriores ao diagnóstico; HIV-positivo (PEDRO-BOTET *et al*, 1998; MUNDY *et al*, 1995).

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
1) ACB	RX de tórax de 19/7/00 : consolidações broncopneumônicas nos segmentos basais e parte do superior do LID e pelo menos no segmento lateral do LM .Em 16/8/00 houve regressão das lesões do segmento lateral do lobo médio e provavelmente do LID, porém houve uma extensão mais acentuada das lesões para o segmento superior do LID. CT tórax 21/9/00 helic com corte >de 8 mm com contraste EV: ainda há consolidações de baixa densidade em LID ,e <u>há nova consolidação</u> no segmento posterior do LSD ; CT de tórax helicoidal de 10/10/ 01 : regrediram completamente as lesões de consolidação, permanecendo enfisema difuso e nódulo de características benignas no segmento basal posterior direito, inalterado.	após 1 mês aumentaram as lesões do LID e surgiu nova consol. em LSD;depois, regressão e cura.
2)CRN	RX de tórax de 24/7/00: Bcp em LIE RX de tórax em 4/9/00: regressão completa das lesões	cura
3) AFL	RX de tórax de 3/8/00: Foco de consolidação pneumônica em LID com pequeno derrame pleural.RX de tórax de 8/8/00 : aumento do volume do derrame pleural à D.Demais aspectos semelhantes ao exame anterior. RX de tórax de 6/9/00: resolução completa das lesões pneumônicas.	cura
4)ASZ	RX de tórax de 2/8/00 : Bcp em LID com componente atelectásico, elevação parcial de hemicúpula diafragmática D	cura
5)HS	RX de tórax de 31/7/00 Foco de consolidação pneumônica em LSD.Várias fraturas consolidadas à E, com espessamento pleural.RX de tórax de 6/8/00 : surgiram múltiplos focos de consolidação broncopneumônica em ambos pulmões e consolidações homogêneas esparsas de extensão acinar ou lobular de causa inflamatória-infecciosa ou por edema alveolar conseqüente a ICE. RX de tórax de 5/9/00: regressão quase total dos focos de consolidação.	cura
6)ELDS	RX de tórax de 7/8/00 : bloco de consolidação pneumônica no segmento anterior do LSE e broncopneumônico em parte do segmento lingular superior; enfisema difuso,hérnia diafragmática. RX seios da face em 7/8/00: Sinusite maxilar bilateral.RX de tórax de 24/10/00 : regressão completa dos focos de consolidação.	cura
7)FFS	RX de tórax de 19/8/00 :bloco de consolidação pneumônica em todo o LIE e quase todo o LM, com broncograma aéreo RX de tórax de 1º/9/00 : piora dos focos de consolidação em LIE e no LM, que se estenderam para LSD.	piora e óbito
8)PRSN	RX tórax de 26/8/00 : consolidação de tipo pneumônico em todo o LIE com muitos broncogramas aéreos e moderado derrame pleural.EmLID há pequena área de consolidação e/ou atelectasia. CT de tórax helicoidal sem contraste em 1/9/00 confirma. RX de tórax de 24/10/00:regressão quase completa das lesões.	cura

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
9)NGF	RX de tórax de 19/9/00 : focos extensos de broncopneumonia comprometendo o LIE. Lesões residuais à direita de paquipleurite, retração fibroatelectásica com bronquiectasias em LSD por provável TBC pulmonar prévia .Múltiplos nódulos de diferentes tamanhos em ambos pulmões que surgiram após o RXT de 24/5/99. RX de tórax de 16/11/00: regressão completa dos focos de consolidação .Estenose aórtica calcificada.CT de tórax helicoidal com colimação primária de 5 mm de 23/11/00: bronquiectasias e bolhas de enfisema cicatricial em LSD, que apresenta retração fibroatelectásica , com desvio do brônquio principal D ; nódulos pulmonares esparsos, alguns calcificados, provavelmente residuais de processo inflamatório	cura
10)VRS	RX de tórax de 6/9/00 : focos consolidação bcp em LID. RXT 16/11/00 : regressão completa da broncopneumonia.	cura
11)JAMC	RX de tórax de 7/9/00:extensa consolidação broncopneumonica em LID + infiltrado intersticial difuso. RXT de 15/9/00: comparando com RX de tórax de 7/9/00 mostra infiltração intersticial bilateral e aumento da área cardíaca; demais aspectos inalterados.RX de tórax de 22/9/00 : cardiomegalia, infiltração intersticial nas bases e derrame pleural de maior volume à E, provavelmente por ICE. Focos de consolidação nos lobos inferiores.	cura
12)NTSO	RX T 10/9/00: focos de bcp LIE RXT 15/9/00 focos de bcp no LIE com derrame pleural Eco de tórax de 15/9/00: derrame pleural septado à E. CT helicoidal de 19/9/00 : derrame pleural septado à E e lesões pulmonares no LIE provavelmente devidas a atelectasia e/ou consolidação .Elevação da hemicúpula diafragmática esquerda provavelmente por relaxamento idiopático, com alças do estômago e intestino em situação elevada..RX de tórax de 27/9/00 : observa-se pequeno derrame pleural à E e atelectasias laminares em LIE. RXT de 7/10/00 após retirada do dreno mostra espessamento pleural residual, estrias laminares e elevação da hemicúpula diafragmática esquerda.	complicação : empiema com drenagem. Cura.
13)JC	RX de tórax de 24/7/00: focos bcp na língula com pequeno derrame pleural . RX de tórax em 10/10/00: regressão dos focos de broncopneumonia e do derrame pleural .	cura
14)ILG	RXT de 19/9/00: focos de consolidação broncopneumonica em LIE e/ou língula..RX de tórax de 30/8/01: regressão completa dos focos de consolidação. Há pequenos nódulos e estrias em LID. CT de tórax de alta resolução, sem contraste : lesões residuais em LID(pequenos nódulos e estrias).Não há sinal de alterações de arterite de Takayasu no tórax.	cura

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
15)CR	RXT de 9/9/99 : sem lesão pleuropulmonar. RX de tórax de 19/9/00 – focos de consolidação broncopneumonicos em LIE. RXT 4/10/00 : consolidações acinares confluentes (broncopneumonicas)no segmento basal posterior esquerdo .RX de tórax de 9/10/00: regressão completa	cura
16)CAC	RXT 17/9/00 broncopneumonia em segmento basal do LIE com derrame pleural E.RX de tórax de 22/9/00 inúmeras cavidades de diferentes tamanhos, algumas com nível hidroaéreo, no hemitórax E. RX de tórax de 22/9/00 pós toracocentese: hidropneumotórax septado à E. RX de tórax de 20//11/00 mostra pleurostomia no pulmão E, obstrução do ângulo costofrênico E por espessamento ou pequeno derrame pleural. Atelectasia laminar no LIE.	complicação com SMX-TMP Empiema tratado com pleurostomia . Cura.
17)IBS	RX de tórax de 4/10/00 Blocos acinares de consolidação broncopneumonica predominantemente no segmento medial do lobo médio , prováveis consolidações broncopneumonicas nos segmentos basais à E; lesões residuais no LSD. RX de tórax de 13/10/00-regrediram completamente os focos de consolidação.	cura
18)JR	RXT 30/9/00 : focos consol broncopneumonica em LID	cura
19)MRS	RX T 10/10/00 : focos consol broncopneumonica em LIE e LM RX T de 13/10/00 :regressão das consolidações. CT de tórax de alta resolução com contraste EV de 27/8/01: não há imagem de lesão expansiva no hilo pulmonar D, nem consolidação nos LsIs. Enfisema nos LsSs.	cura
20)OAJ	RX de tórax de 11/10/00 Focos de bcpneumonia em LIE e língula : inúmeras pequenas consolidações peribronquiolares, alguns brônquios com paredes espessadas. Redução de volume do hemitórax E por paquipleurite retrátil. As mesmas lesões nodulares estão presentes na porção subpleural do pulmão D, e se estendem para os segmentos subaxilares do LSD. O pulmão D apresenta hiperexpansão vicariante.CT tórax helicoidal de 18/10/00 ; espessamento da pleura mediastinal, cicatrizes no ápice D, consolidações peribronquiolares e nódulos alveolares em LIE e língula. Paquipleuris retrátil à E. CT de tórax helicoidal de alta resolução com contraste, de 26/3/01: mostra regressão completa das consolidações, permanecendo as lesões pleurais e alguns nódulos residuais.	cura
21)GMC BCP obstrutiva	RX de tórax de 12/10/00:extensa consolidações broncopneumonicas em LIE com atelectasia por provável obstrução brônquica e volumoso derrame pleural .RX de tórax de 16/10/00:persistem opacidades que ocupam praticamente todo o LIE.Há definida redução de volume do pulmão E.	Melhora e alta.

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
22)RGO BCP obstrutiva	CT de tórax helicoidal em 25/5/00 : Lesão expansiva em LIE. RX de tórax de 20/10/00: consolidação bcp em LSE , com atelectasia em LID. RX de tórax de 23/10/00 : consolidações broncopneumônicas em LSE e talvez língua, com atelectasia do LID. RX de tórax de 13/11/01: Consolidações em LSE e LID .Imagem grosseiramente nodular no hilo E, provavelmente ganglionar e/ou a neoplasia primária	óbito em 32 dias pela neoplasia
23)CJML	RX de tórax de 22/10/00 Consolidação homogênea alveolar em segmento posterior LID. RX de tórax de 30/10/00 : regressão completa do processo pneumônico	Cura
24)LCP	RX de tórax de 21/10/00 :pneumonia em LSD e LIE. RX de tórax de 26/10/00 : aumento da consolidação em LIE; há derrame pleural D e o derrame pleural E parece encistado. RX de tórax de 27/10/00 , pós toracocentese: consolidação e atelectasia de todo o LIE, onde há broncograma aéreo; o derrame pleural à D diminuiu. RX tórax de 31/10/00 : regressão quase total da consolidação em LSD; no LIE se vê broncograma aéreo e o derrame pleural E aumentou..Rxd e tórax de 16/11/00 mostrou ainda consolidações e atelectasias em LIE. RX de tórax de 8/12/00 regrediram as consolidações, permanecendo somente algumas estrias em LIE. RX de tórax de 5/1/01: Hipoexpansão pulmonar especialmente na base E onde há infiltração peribroncovascular e estrias atelectásicas subsegmentares. CT de tórax com contraste em 27/7/01: imagem sugestiva de atelectasia subtotal do LIE, onde há imagens sugestivas de bronquiectasias. . RX de tórax de 7/12/01 : infiltração pulmonar nas bases com aparente consolidação e/ou atelectasia em LIE. CT de tórax de alta resolução de 15 de janeiro de 2002: Diminuição de volume do LIE, que apresenta bronquiectasias em seu interior.	Complicação: piora com penicilina procaína e ampi-sulbactan; cura com levofloxacina
25)ODR	RX de tórax de 30/10/00: opacidade homogênea com área central gasosa ocupando grande parte do hemisfério direito, provavelmente por derrame pleural encistado.Ecografia torácica 13/11/00: derrame pleural lobulado à D. RX de tórax em 13/11/99, pós toracocentese: atelectasias laminares no pulmão direito, onde há consolidação alveolar e derrame pleural de menores proporções. RX de tórax de 20/11/00:permanece opacidade pulmonar em segmento posterior do LID, com provável área de escavação central. Derrame pleural subpulmonar à D. Espessamento pleural apical. Conclusão: pneumonia necrotizante do LID. Ecografia de tórax de 21/11/00 : não mais se visualiza derrame pleural à D.RX de tórax de 30/11/00: mostra significativa regressão do processo broncopneumônico do LID. Espessamento da pleura basal homolateral.	Complicação : com despacilina ,ampi+ sulbactan: derrame pleural,pneumonia necrotizante.Cura com levofloxacina.

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
26)PASB	RX de tórax de 6/12/00 : consolidações pneumônicas em LSD, LSE e LIE+ focos bcp em ambos pulmões; derrame pleural D. RX de tórax de 28/12/00 : houve pequena melhora das lesões consolidativas em ambos pulmões . RX de tórax de 15/2/00 : melhora importante das lesões de consolidação, persistindo algumas lesões broncopneumônicas.RX de tórax de 23/4/01 : Regressão completa das lesões de consolidação, permanecendo apenas estrias no LSD e espessamento pleural à D.	Cura
27) LOS	RX de tórax de 18/12/00 : consolidações alveolares pneumônicas em LSD . RX de tórax em 26/12/00 : Coração de tamanho normal.Houve regressão acentuada das lesões pneumônicas, permanecendo algumas consolidações de extensão acinar no LSD.RX de tórax de 1/3/01: persistem algumas opacidades alveolares de aspecto nodular no LSD.	Cura
28) HOS	RX de tórax de 7/1/01 :focos de consolidação broncopneumônica em LID RX de tórax de 1/3/01: regressão quase completa dos focos de consolidação em LID.	Cura
29)NT	RX de tórax de 15/1/01 : consolidação homogênea do L M com pequeno componente atelectásico, onde se visualiza broncograma aéreo. Nos segmentos basal anterior e basal medial do LID há consolidações acinares com pequeno derrame pleural livre. RX de tórax de 22/1/01 : regressão total das consolidações do LID, com redução do derrame pleural; e regressão parcial da consolidação no LM,	cura
30)FDJ	RXT 18/1/ 01 e CT de tórax convencional sequencial de 10/1/01: foco de consolidação broncopneumônica em pequena porção do segmento basal lateral do LIE. Relaxamento da hemicúpula diafragmática E (2/3 posteriores) com alças de intestino grosso e bolha de ar do estômago em situação subdiafragmática.RX de tórax de 8/3/01 mostra somente estrias residuais esparsas nos LsIs.	cura
31) VJM BCP obstrutiva	CT de tórax helicoidal com contraste EV de 8/9/00 :Lesão neoplásica mediastinal E que comprime a pirâmide basal E, parede lateral E da traquéia. Há redução de calibre do brônquio principal E, causando atelectasia parcial da pirâmide basal E e derrame pleural . RX de tórax de 15/12/00 : broncopneumonia obstrutiva no LIE com derrame pleural.	piora e óbito
32)PACM	RX de tórax de pneumonia intersticial	cura
33))AAF	RX de Tórax de 22/1/01: focos de consolidação broncopneumônica em LIE	piora e óbito em 2 dias

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
34)ODC	RX seios da face de 24/1/01: opacificação de células etmoidais, espessamento do revestimento mucoso do seio maxilar E. RX de tórax de 24/1/01: consolidação broncopneumonica e atelectasia dos segmentos lingulares.. CT de tórax de alta resolução em 2/2/01: observa-se o comprometimento dos segmentos lingulares com broncograma aéreo e nódulos calcificados em seu interior. RX de tórax de 16/3/01: regrediram quase totalmente as consolidações da língula, restando finas estrias.	cura
35)SBG	RX de tórax de 3/2/01: Focos de consolidação broncopneumonica nos segmentos basais à direita e no semento basal posterior E; pequeno foco de consolidação no segmento apical do LSD.. RX de tórax de 8/2/01: comparativamente houve uma progressão das consolidações dos lobos inferiores e principalmente do LSD, que apresenta um bloco de consolidação alveolar segmentar.RX de tórax de 4/4/01 mostra regressão quase completa das consolidações.CT de tórax de alta resolução , de 4/4/01: difusamente em ambos pulmões, com predomínio nas metades inferiores e dorsais, em situação predominantemente subpleural, identifica-se: 1º)opacidades em vidro despolido 2º) espessamento dos septos interlobulares e intralobulares 3º) restritas áreas de consolidação 4º) raras bronquiectasias de tração 5º) componentes de lipomatose mediastinal RX de tórax de 27/8/01 : comparativamente ao RX de tórax de 4/4/01 e com os anteriores, houve regressão ddas lesões inflamatório-infecciosas no LSD e nos lobos inferiores(segmentos basais).Persistem as manifestações de pneumonia intersticial crônica decorrentes do LES e do CREST.	cura
36)JS	RX de tórax de 8/2/01 : consolidação broncopneumonica no segmento posterior do LSD.RX de tórax de 28/2/01 : regressão completa da consolidação no LSD.RX seios da face de 28/2/01: opacificação dos seios maxilares.	cura
37)MB BCP obstrutiva LID	RX de tórax de 10/2/01: consolidações broncopneumonicas em base D. CT de tórax helicoidal com contraste de 16/2/01: extensa área de consolidação broncopneumonica no LID devido a obstrução do bronquio basilar direito por neoplasia brônquica, com adenomegalias subcarinais.Bolhas de enfisema no LSD e sinais sugestivos de hipertensão arterial pulmonar.	
38)ACZ	RX de tórax de 21/2/01 :extenso comprometimento por focos de consolidação pneumonica e broncopneumonica em todo o pulmão D. . Não há lesão ostensiva no pulmão E.	piora e óbito
39)JPA	RX de tórax de 1º/3/01: Foco de consolidação pneumonica em LID e leve foco de consolidação broncopneumonica em segmento posterior do LSD.RX de tórax de 16/4/01 : regrediram parcialmente os focos de consolidação em LSD.RX de tórax de 12/7/01 mostra regressão completa dos focos de pneumonia.	cura

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
40)WP	RXT de 1/3/01 : atelectasia laminar ampla à D.Várias atelectasias laminares à E, onde se observa focos de consolidação broncopneumonica em LIE.Ecografia de tórax: pequeno derrame pleural à E, de cerca de 1 cm de espessura. RX de tórax de 26/3/01: regrediram os focos de consolidação em LIE .A hemicúpula diafragmática E permanece elevada.RX de tórax de 22/8/01: regrediram completamente as lesões de consolidação do LIE.Hemicúpula diafragmática E elevada, espessamento pleural em hemitórax E.	cura
41)ALRC	RX de tórax de 21/3/01: Consolidações broncopneumonicas basais à D com moderado derrame pleural livre . Em LIE há imagem pleural sugestiva de derrame encistado, de contornos convexos. RX de tórax de 3/4/01: regressão significativa da broncopneumonia à direita.	Cura
42)JPS	RX de tórax de 30/3/01: focos de consolidação broncopneumonica em segmento anterior da pirâmide basal D.Espessamento da porção caudal da cissura oblíqua e elevação da hemicúpula diafragmática D por provável reação antálgica. RX de tórax de 7/5/01:regressão quase completa das lesões broncopneumonicas, restando somente sinéquia pleuro-frênica à direita.RX de tórax de 10/12/01: regressão completa das lesões de consolidação à D, visualizando-se somente pequeno espessamento lateral da porção caudal da cissura oblíqua.	Cura
43)SOC	RX de tórax de 9/4/01: consolidação bcp no LID e LM. RX de tórax de 4/6/01: regressão quase completa dos focos de consolidação. CT de tórax helicoidal de alta resolução de 4/6/01: mostra enfisema ou acentuada hiperexpansão pulmonar por broncoespasmo , causando um padrão de perfusão em mosaico.	Cura
44)CRCL	RX de tórax de 10/4/01: extensa consolidação □neumônica com derrame pleural em pirâmide basal E; broncograma aéreo no segmento superior do LIE.	Piora e óbito em 2 dias
45)PTS	RX de tórax de 15/4/01 : focos de consolidação □neumônica no segmento lateral do LM , com broncograma aéreo e espessamento da porção caudal da cissura oblíqua. RX de tórax de 21/5/01: regressão praticamente total das consolidações, com permanência de estria residual.	Cura
46)NJ	RX de tórax de 14/5/01 : aumento do volume cardíaco. Consolidação □neumônica homogênea em parte do segmento basal posteriorr direito. Pequeno derrame pleural bilateral. Espessamento do tecido intersticial subpleural ao longo das cissuras horizontal e oblíqua. RX de tórax de 21/6/01 : regressão completa das consolidações.	Cura

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
47)GFO BCP obstrutiva	RX de tórax de 21/5/01:consolidação broncopneumonica extensa em LIE acompanhada de pequeno derrame pleural. CT tórax convencional com contraste de 28/5/01:área de consolidação broncopneumonica no LIE, acompanhada de pequeno derrame pleural ; vários nódulos de natureza inflamatória-infecciosa ou neoplásica disseminados em ambos pulmões . Lesão expansiva nos tecidos moles da região axilarD, provavelmente neoplásica; áreas de osteólise na cabeça do úmero.CT de tórax helicoidal de 29/6/01 mostrou que as lesões nodulares pulmonares tinham aumentado nitidamente, comprometendo grande área de parênquima pulmonar, consistentes com a hipótese de neoplasia pulmonar metastática rapidamente progressiva.	Piora e óbito
48)NMR	RX de tórax de 24/5/01: focos consol broncopneumonica nos segmentos basais do LIE. RX de tórax de 27/5/01 : aumentaram os focos de consolidação no LIE,com o surgimento de atelectasia	cura
49)EP	RX de tórax de 8/6/01 : focos de consolidação broncopneumonica em LID. CT helicoidal de alta resolução de 29/8/01: regressão completa dos focos de consolidação em LD; enfisema panlobular difuso.Não há obstrução brônquica nem bronquiectasias em LID	cura
50)EL	RX de tórax de 31/5/01: consolidações □neumônica□ extensas em LID e segmento posterior do LSD; bolhas de enfisema difuso. RX de tórax de 29/6/01: regressão importante das lesões de consolidação, persistindo ainda pequena consolidação no segmento superior do LID. .CT de alta resolução de 31/8/01 Enfisema centrolobular difuso, pneumonia em regressão no LID.	Cura
51)OJS	RX de tórax de 21/6/01 :extenso bloco de consolidação □neumônica em LSD com broncograma aéreo; focos de consolidações difusas para hilares em ambos pulmões. Rxde tórax de 29/6/01: regrediu a consolidação do LSD, mas aumentaram as lesões bilaterais broncopneumonicas.	Piora e óbito
52)NISR	RX de tórax de 28/6/01: focos de broncopneumonia nos segmentos basais do LID e LIE.Hérnia paraesofágica E. RX de tórax de 22/8/01: regressão completa dos focos de broncopneumonia.	Cura
53)VEJA	RX de tórax de 11/7/01 : focos de consolidação broncopneumonica em LM, língula, e segmentos basais dos LsIs.RX de tórax de 31/7/01: extensas consolidações homogêneas em ambos pulmões	piora e óbito
54)SMM	RX de tórax de 9/7/01: focos de consolidação □neumônica nos segmentos basais do LIE com a telectasia laminar à D. RX de tórax de 11/7/01: surgiram extensos focos de consolidação em LM e LID. RX de tórax de 27/2/01 : extensas consolidações em ambos pulmões, sobretudo no LIE	piora e óbito

Tabela 27 -Apresentação radiológica e evolução em 59 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Paciente	Interpretação radiológica	Desfecho
55)JS	RXT 5/7/01 Focos de consolidação broncopneumonica nos segmentos basais do LIE e LM	cura
56)OAA	RX de tórax de 9/7/01 : focos de consolidação broncopneumonica em LSE e LSD com broncograma aéreo em todas as consolidações. Atelectasias no LID . Hemopneumotórax à D, provavelmente secundário a fratura do arco posterior da 8ª costela. CT helicoidal de tórax de 9/7/01 mostra as lesões broncopneumonicas e derrame pleural bilateral, mais amplo à D. RX de tórax de 14/7/01: houve piora das lesões pulmonares de consolidação.	piora e óbito
57)MDS	RX de tórax de 15/7/01: foco de consolidação pneumonica no LIE.RX de tórax de 24/7/01: regressão quase completa do foco de consolidação do LIE.	cura
58)EP	RX de tórax de 13/7/01: consolidação pneumonica nos segmentos anterior e posterior do LSD, com comprometimento atelectásico. RX de tórax de 17/8/01: regressão quase completa das consolidações, com o aparecimento de estrias residuais.	cura
59)AFS	RX de tórax de 14/7/01: restritos focos de consolidação justafrênicos à E, onde se vê estrias de atelectasia laminar com pequeno derrame pleural. RX de tórax de 18/7/01: Extensa consolidação broncopneumonica no segmento basal posterior à E . RX de tórax de 30/8/01: Pequenos nódulos densos nos campos médio e inferior do pulmão D. Elevação da cúpula frênica E. Houve importante regressão da consolidação broncopneumonica do LIE , o qual apresenta algumas atelectasias .	cura

Tabela – 28 Antibióticos utilizados em 59 pacientes com PAC e sua evolução

Nome	Tratamento inicial	Tratamento definitivo	Evolução
1- ACB	1	2+13; 6	Cura
2- CRN	6	6	Cura
3- AFL	6	6	Cura
4- ASZ	1	1	Cura
5- HS	1	3+4+13	Cura
6- ELDS	2	2	Cura
7- FFS	10	2+13; 3+13;12+13;12+13+20;21+17+11+19	Óbito por pneumonia
8- PRN	2+13	11+13; 11+13+3	Cura
9- NGF	2	2	Cura
10- VRS	2	2	cura
11- JAMC	2	3+13	cura.
12- NTO	10	2+4	cura
13- JC	6	6	cura
14- ILG	2	1	cura
15- CR	10	6	cura
16- CAC	10	4+9;7	cura
17- IBS	6	6+18+10+20	Cura
18- IR	2	2	cura
19- MRS	2	1	cura
20- OAJ	2	2	cura
21- GMC	2	3+13	melhora
22- RGO	2+13	2+13	Óbito por neoplasia
23- CJML	6	6	cura
24- LCP	5	2; 6	cura
25- ODR	5	2; 6+14	cura
26- PASB	2	3+6+11; 4+13+9	cura
27- LOS	2	2	cura
28- HOS	10	10	cura
29- NT	6	6	cura
30- FJD	2	2	cura
31- VJM	2	14+16; 3+4+14+15	Óbito por neoplasia
32- PLCM	13	13	cura
33- AAF	2	2	Óbito por pneumonia
34- ODC	6	6	cura
35- SBG	1	6	cura
36- JAS	5	2	cura

Tabela – 28 Antibióticos utilizados em 59 pacientes com PAC e sua evolução

Nome	Tratamento inicial	Tratamento definitivo	Evolução
37- MB	6	6	cura
38- ACZ	6	6	Óbito por pneumonia
39- JPA	2	1	cura
40- WP	13	13	cura
41- ALDC	2	2	cura
42- JPS	2	1	cura
43- SFOC	6	2+13	cura
44- CRCL	33+15	33+15	Óbito por pneumonia
45- PTS	2	2	cura
46- NJ	2	1	cura
47- GFO	2	2	Óbito por neoplasia
48- NR	2	2	cura
49- EP	10	10	cura
50- EL	2	16;7	cura
51- OJS	6	6+11+9;3+11+19;12+19	Óbito por pneumonia
52- NISR	6	6	cura
53- VJA*	2	6 ; 11;15+17;18	Óbito por pneumonia por herpes
54- SM	2	3+11; 12+11+19	Óbito por pneumonia
55- JS	2	2	cura
56- OAA	2	11+21	Óbito por pneumonia
57- MDS	22	6	cura
58- EP	2	2	cura
59- AFP	6	6	cura

* Sempre acompanhados de aciclovir, fluconazol e SMX – TMP profiláticos

1-Amoxi-clavulanato 2-Ampi-sulbactan 3-Cefepime ou ceftriaxone 4-Oxacilina 5-Penicilina IM

6-Levofloxacina 7-Gatifloxacina 8-Moxifloxacina

9-Gentamicina 10-Sulfametoxazol-trimetoprin 11-Vancomicina 12- Imipinem 13-Macrolídeo

14-Clindamicina 15-Amicacina 16-Ciprofloxacina 17-Aztreonam 18- - Ganciclovir 19-Anfotericina B

20-Fluconazol 21- Piperacilina-tazobactan. 22-Cefalexina

Tabela 29 - Sorologia para *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência indireta, realizada no laboratório de Doenças Infecciosas da Universidade de Kentucky, em 59 pacientes com PAC internados no HCPA entre 07/2000 e 07/2001

Pacientes	1ª amostra (fase aguda)	2ª amostra (fase convalescente)
1) ACB	< 8	1024
2) CRN	< 8	< 8
3) AFL	< 8	-
4) ASZ	< 8	< 8
5) HS	< 8	<8
6) ELDS	< 8	< 8
7) FFS	< 8	-
8) PRSN	< 8	< 8
9) NGF	< 8	< 8
10) VRS	< 8	< 8
11) JAMC	< 8	-
12) NTSO	< 8	< 8
13) JC	< 8	< 8
14) ILG	< 8	< 8
15) CR	< 8	< 8
16) CAC	<8	32
17) IBS	<8	<8
18) IR	< 8	-
19) MRS	16	-
20) OAJ	< 8	< 8
21) GMC	< 8	< 8
22) RGO *	-	-
23) CJML	< 8	-
24) LCP	< 8	< 8
25) ODR	<8	-
26) PASB	< 8	< 8
27) LOS	< 8	< 8
28) HOS	< 8	<8
29) NT	< 8	< 8
30) FJD	< 8	< 8
31) VJM	< 8	-
32) PACM*	-	-
33) AAF	< 8	-
34) ODC	< 8	< 8

Tabela 29 - Sorologia para *Legionella pneumophila* sorogrupos 1 a 6 por imunofluorescência indireta, realizada no laboratório de Doenças Infecciosas da Universidade de Kentucky, em 59 pacientes com PAC internados no HCPA entre 07/2000 e 07/2001

Pacientes	1ª amostra (fase aguda)	2ª amostra (fase convalescente)
35) SBG	< 8	128
36) JS	< 8	< 8
37) MB	<8	<8
38) ACZ	< 8	-
39) JPA	-	<8
40) WP	16	<8
41) ALRC	< 8	<8
42) JPS	< 8	< 8
43) SFOC	<8	<8
44) CRCL	32	-
45) PTS	< 8	< 8
46) NJ	<8	-
47) GFO	< 8	-
48) NR	< 8	< 8
49) EP	< 8	< 8
50) EL	< 8	< 8
51) OJS	64	-
52) NISR	< 8	< 8
53) VJA	< 8	< 8
54) SM	< 8	-
55) JS	<8	< 8
56) OAA	< 8	< 8
57) MDS	< 8	< 8
58) EP	< 8	< 8
59) AFP	< 8	< 8

- amostra de soro não obtida

<8 significa Não Reagente

Obs : o paciente nº 39 teve uma 3ª amostra de soro, da fase convalescente, cujo resultado foi Não Reagente

Tabela 30 - Número de dias após a internação em que foi realizada a coleta de urina, em 59 pacientes internados por PAC

Nome	Coleta após a internação (dias)
1. ACB	0
2. CRN	2
3. AFL	3
4. ASZ	8
5. HS	6
6. ELDS	4
7. FFS	3
8. PRN	10
9. NGF	9
10. VRS	8
11. JAMC	8
12. NTO	3
13. JC	15
14. ILG	6
15. CR	5
16. CAC	6
17. IBS	4
18. IR	4
19. MRS	2
20. OAJ	1
21. GMC	6
22. RGO	5
23. CJML	8
24. LCP	3
25. ODR	14
26. PASB	7
27. LOS	18
28. HOS	2
29. NT	5
30. FJD	3
31. VJM	5
32. PACM	2
33. AAF	3
34. ODC	3

Tabela 30 - Número de dias após a internação em que foi realizada a coleta de urina, em 59 pacientes internados por PAC

Nome	Coleta após a internação (dias)
35. SBG	3
36. JAS	2
37. MB	3
38. ACZ	1
39. JPA	5
40. WP	5
41. ALDC	3
42. JPS	3
43. SFOC	3
44. CRCL	1
45. PTS	4
46. NJ	8
47. GFO	20
48. NR	6
49. EP	5
50. EL	15
51. OJS	4
52. NISR	6
53. VJA	1
54. SM	2
55. JS	5
56. OAA	2
57. MDS	1
58. EP	3
59. AFP	9

Tabela 31 - Sobrevida de 59 pacientes com PAC

Nome	Sobrevida
1. ACB	12 meses
2. CRN	3 meses
3. AFL	12 meses
4. ASZ	12 meses
5. HS	12 meses
6. ELDS	12 meses
7. FFS	Óbito por pneumonia em 1 mês
8. PRN	12 meses
9. NGF	4 meses. Óbito por cardiopatia
10. VRS	12 meses
11. JAMC	1 mês .Óbito após a alta
12. NTO	12 meses
13. JC	10 meses
14. ILG	12 meses
15. CR	7 meses Óbito por cardiopatia
16. CAC	12 meses
17. IBS	12 meses
18. IR	12 meses
19. MRS	8 meses
20. OAJ	12 meses
21. GMC	1 mês .Óbito por neoplasia após a alta
22. RGO	Óbito em 32 dias por neoplasia
23. CJML	1 mês
24. LCP	12 meses
25. ODR	1 mês
26. PASB	12 meses
27. LOS	12 meses
28. HOS	12 meses
29. NT	12 meses
30. FJD	4 meses
31. VJM	Óbito por neoplasia
32. PACM	11 meses
33. AAF	Óbito em 3 dias por pneumonia
34. ODC	12 meses
35. SBG	12 meses

Tabela 31 - Sobrevida de 59 pacientes com PAC

Nome	Sobrevida
36. JAS	12 meses
37. MB	6 meses
38. ACZ	Óbito em 1 dia por pneumonia
39. JPA	8 meses
40. WP	12 meses
41. ALDC	12 meses
42. JPS	12 meses
43. SFOC	12 meses
44. CRCL	Óbito em 1 dia por pneumonia
45. PTS	9 meses
46. NJ	12 meses
47. GFO	Óbito em 45 dias no HCPA por neoplasia
48. NR	12 meses
49. EP	12 meses
50. EL	9 meses
51. OJS	Óbito em 8 dias por pneumonia
52. NISR	12 meses
53. VJA	Óbito em 29 dias por pneumonia viral (herpes)
54. SM	Óbito em 25 dias no HCPA por pneumonia ,
55. JS	12 meses
56. OAA	Óbito em 6 dias por pneumonia
57. MDS	12 meses
58. EP	12 meses
59. AFP	12 meses

Tabela 32 – Sobrevida de 48 pacientes com PAC após a alta hospitalar

Evolução	N	%
Vivos após 1 mês, sem notícias posteriores	2	4,2
Vivos após 1 mês, com posterior óbito por causa ignorada	2	4,2
Vivos após 3 meses, sem notícias posteriores	1	2,1
Vivos após 4 meses, óbito por outras causas	2	4,2
Vivos após 6 meses, óbito por neoplasia	1	2,1
Vivos após 7 meses, óbito por cardiopatia	1	2,1
Vivos após 8 meses, sem notícias posteriores ou óbito por causa desconhecida	2	4,2
Vivos após 9 meses, sem notícias posteriores	2	4,2
<i>Vivos após 10 meses, sem notícias posteriores</i>	1	2,1
Vivos após 11 meses, sem notícias posteriores	1	2,1
Vivos após 12 meses	33	68,8
Total	48	100