

PNEUMONIA: DIFERENÇAS DA HISTÓRIA NATURAL DE ACORDO O AGENTE

FERREIRA SIMÕES, ANDRÉ^[1]; MARTELO, RITA^[1]; GUIA, MIGUEL^[2]; MANATA, PEDRO^[3]; GONÇALVES-PEREIRA, JOÃO^[1]

¹ Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Vila Franca de Xira

² Serviço de Pneumologia, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, EPE

³ Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital de Santarém

Nota ao Editor: todos os autores tiveram a mesma representatividade na elaboração deste artigo.

RESUMO

Introdução: É conhecida a associação entre a morbidade e mortalidade da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com a idade e as múltiplas comorbilidades. Menos documentada é a influência do agente da infeção na evolução clínica da PAC. No entanto, tanto o *Streptococcus pneumoniae* como a *Legionella pneumophila* estão associadas a elevada taxa de mortalidade na PAC.

Objetivos: Comparar a apresentação clínica e a mortalidade a curto e médio prazo de doentes com PAC admitidos em Serviço de Medicina Intensiva (SMI), de acordo com a etiologia microbiológica.

Métodos: Estudo retrospectivo de coorte, unicêntrico, observacional, em doentes com idade superior a 18 anos admitidos em SMI com diagnóstico de PAC, ao longo de 5 anos. Os doentes foram divididos em 3 grupos de acordo com a identificação microbiológica: GP - *Pneumococo*; GL - *Legionella*; GSI - sem isolamento de agente.

Resultados: Foram incluídos 84 doentes com PAC, igualmente distribuídos pelos 3 grupos (N=28). A maioria (56%) era do sexo masculino, com idade média de 63.3±15.3 anos. O GP apresentou significativamente maior número de comorbilidades (1.64±1.19). A proteína C reativa foi mais elevada e a hiponatremia mais comum no GL. A necessidade de suporte ventilatório invasivo foi mais frequente no GSI, embora a gravidade clínica (SAPS II) foi superior em GP (p=0.019), grupo com maior demora média no SMI (5.25±5.09). A mortalidade intra-hospitalar foi de 19% (N=16), maior no GSI (32.1%). A mortalidade extra-hospitalar tardia foi de 11.8% (n=8), mais elevada no grupo GP.

Conclusão: O agente etiológico da PAC em doentes admitidos em SMI parece condicionar diferenças na evolução clínica e laboratorial.

ABSTRACT

Introduction: It is well known the association between morbidity mortality in community acquired pneumonia (CAP) with age and the presence of multiple comorbidities. Less well documented is the influence of the microbiological cause of infection and the clinical evolution of CAP. However, both *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* are associated with a high mortality rate in CAP.

Objectives: To compare clinical presentation, short term and median term mortality of patients admitted with CAP to an Intensive Care Department (ICU), according to microbiological documentation.

Methods: A retrospective, unicentric, observational cohort study in patients older than 18 years admitted to ICU with CAP diagnosis, over 5 years. Patients were divided into 3 groups according to agent isolation: GP - *Pneumococcus*; GL - *Legionella*; GSI - no agent isolated.

Results: We included 84 patients with CAP, equally distributed in either of the 3 groups (N=28). Majority (56%) were male, the mean age was 63.3±15.3 years. Group GP had significantly more comorbidities (1.64±1.19). C reactive protein was higher and hyponatremia was more common in GL group. The need or invasive ventilatory support was more frequent in GSI, although clinical severity (assessed by SAPS II) was higher in GP (p=0.019), the group with a longer length of ICU stay (5.25±5.09). Overall, in hospital mortality was 19% (N=16), higher in GSI (32.1%). Late extra hospital mortality was 11.8% (N=8), higher in the GP group.

Conclusion: Microbiological cause of CAP in patients admitted to an ICU seems to influence important differences in clinical as well as laboratory evolution.

INTRODUÇÃO

A Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é responsável por aproximadamente 230.000 mortes por ano na Europa, permanecendo como a principal causa de mortalidade por infecção em idosos e doentes com múltiplas comorbidades.⁽¹⁾

Apesar de nos últimos anos se ter observado uma mudança de paradigma com a redução da taxa de mortalidade, continua a verificar-se uma vasta variação geográfica por toda a União Europeia decorrente de diferenças nos sistemas de saúde adotados, no consumo de tabaco, controlo da poluição do ar, implementação da vacinação anti-pneumocócica e perfil de resistências aos antibióticos.⁽²⁾

A gravidade da PAC, respetiva morbidade e mortalidade, está diretamente relacionada com o hospedeiro, não só com a idade mas também com a presença de diferentes comorbidades, tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma, doença cardiovascular, doença renal crónica, doença hepática crónica, alcoolismo e imunossupressão, inclusivé a condicionada por diabetes ou pela infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.⁽³⁻⁵⁾

Não obstante, o agente da infecção parece igualmente influenciar diretamente a PAC e a sua evolução clínica. De acordo com os dados epidemiológicos Europeus, verificaram-se em 2015 21.118 casos de Pneumonia Pneumocócica confirmados, com uma taxa de mortalidade de 14%.⁽⁶⁾ Já entre 2005 e 2010 foram reportados 5.500 a 6.500 casos anuais de Doença dos Legionários, tendo sido observado um decréscimo da mortalidade de 10,5% para 8,1% entre os anos de 2011 e 2015.⁽⁷⁾

Contudo, embora tanto o *Streptococcus pneumoniae* (SP) como a *Legionella pneumophila* (LP) estejam associadas a alta taxa de mortalidade na PAC, são poucos os estudos comparativos existentes.

Neste estudo foi realizada uma análise comparativa dos doentes admitidos num Serviço de Medicina Intensiva (SMI) entre 2014 e 2018, com PAC por *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou sem isolamento de agente, nomeadamente da sua apresentação clínica e laboratorial e da mortalidade a curto e médio prazo.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, de coorte, unicêntrico, observacional. Foram avaliados todos os doentes admitidos no SMI do Hospital Vila Franca de Xira, durante um período de 5 anos (Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018), com idade superior a 18 anos e o diagnóstico de PAC. Este SMI recebe regularmente doentes de nível II e nível III.^(8,9)

Os doentes foram divididos em 3 grupos de acordo o agente microbiológico identificado: GP se foi identificado pneumococo; GL se foi positivo para *Legionella*; paralelamente foi criado um grupo da mesma dimensão, GSI, selecionado de forma aleatória nos doentes com PAC nos quais não foi possível isolar um agente, independentemente dos exames complementares de diagnóstico realizados

(hemoculturas, cultura de secreções brônquicas/lavado broncoalveolar ou antigenúria).

Os dados recolhidos incluíram informações sócio-demográficas, dados clínicos da admissão, achados radiológicos, valores laboratoriais e resultados microbiológicos. Para todos os doentes foi registada a demora média de internamento no SMI e no Hospital e a mortalidade intra-hospitalar.

Todos os doentes foram acompanhados até 31 de novembro de 2019 para avaliação da mortalidade tardia.

A análise estatística foi realizada em SPSS v21 (IBM, New York), As variáveis discretas foram comparadas com o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher como apropriado. Foi aplicado o teste de *t*-Student às variáveis contínuas. Foi aceite como significância estatística um valor de $p < 0.05$.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Vila Franca de Xira na sua reunião de 27-02-2019.

DEFINIÇÕES

A PAC foi definida como presença de infiltrado pulmonar de novo ou de agravamento progressivo em telerradiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax, nas primeiras 48h de hospitalização, associada a pelo menos um dos seguintes: 1) tosse seca ou produtiva, de novo ou com alteração das características habituais; 2) febre (temperatura timpânica $>38,3^{\circ}\text{C}$); e/ou 3) evidência de inflamação sistémica (leucocitose $>10.000/\text{cm}^3$; leucopenia $<4000/\text{cm}^3$; ou proteína C reativa (PCR) $>1\text{mg/dL}$). Ausência de diagnóstico alternativo para os achados ao longo de todo o tempo de internamento.

Foram considerados como critérios de exclusão: doentes com idade igual ou inferior a 18 anos; ausência de documentação clínica e radiológica compatível com o diagnóstico de PAC, segundo as definições apresentadas; internamento nos 3 meses prévios ou contacto regular com instituições de saúde; antibioterapia prévia (<3 meses).

A gravidade da PAC na admissão foi avaliada pelo score SAPS II.⁽¹⁰⁾

Definiu-se falência de órgão como a necessidade de: 1) suporte respiratório mecânico, quer invasivo quer ventilação não invasiva; 2) suporte vasopressor (noradrenalina ou equivalente); e/ou 3) necessidade de técnica de substituição renal.

A hiponatremia foi definida como concentração de sódio sérico inferior a 135 mEq/dL.

Para todos os doentes com PAC foram calculados os dias livres de ventilação (DLV) até ao décimo dia de internamento, considerando-se apenas os dias vivo, sem necessidade de suporte ventilatório mecânico.

A mortalidade intra-hospitalar foi definida como morte por qualquer causa durante o episódio de internamento hospitalar, quer no SMI quer na enfermaria, deste ou de outro hospital. Todos os doentes foram seguidos até 30 de novembro de 2019 para identificação da mortalidade extra-hospitalar.

RESULTADOS

Foram incluídos 84 doentes com o diagnóstico de PAC, igualmente distribuídos pelos 3 grupos (n=28), 2 grupos com documentação microbiológica e um terceiro grupo da mesma dimensão, escolhido sequencialmente nos doentes sem isolamento microbiológico (primeiros 28 doentes encontrados durante o intervalo de tempo do estudo).

Predominaram os doentes do sexo masculino, correspondendo a 56% da amostra, em particular nos grupos GP e GL. A idade média da população geral foi de 63.3 ± 15.3 anos, tendo 48.7% dos doentes idade superior a 64 anos. O sexo feminino (69.8 ± 12.7 vs masculino 58.1 ± 15.3 anos, $p < 0.0001$) e o grupo GSI apresentaram média de idades superior (tabela 1).

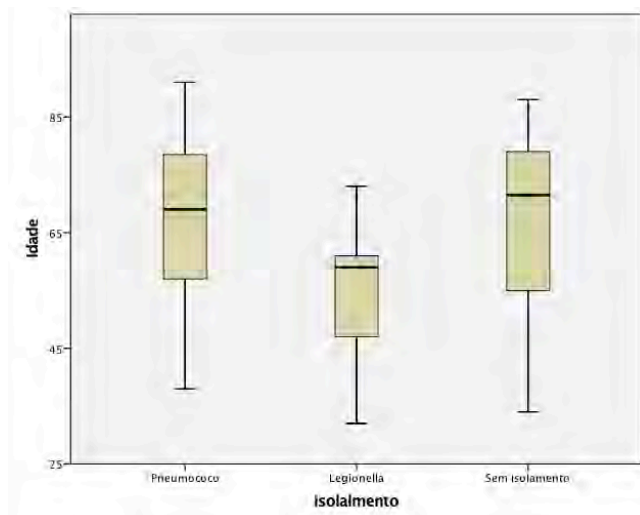


Figura 1 - Boxplot da idade de acordo com grupo de isolamento.

Identificou-se número estatisticamente maior de comorbilidades no grupo GP (1.64 ± 1.19 vs. GL 0.67 ± 1.05 vs. GSI 0.75 ± 0.84 , $p = 0.001$), predominando a diabetes (22.6%) e a insuficiência cardíaca (21.4%). A DPOC foi apenas documentada em 10.7% dos doentes, sobressaindo também no GP. Em todos os grupos o tabagismo constituiu fator de risco, sendo 9.5% fumadores ativos e 11.5% ex fumadores.

A tabela 1 sumariza as características dos três grupos.

Table 1. Características gerais de acordo com grupo de isolamento.

| Características | Pneumococo (n=28) | Legionella (n=28) | Sem isolamento (n=28) | p value |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| Homens (%) | 60.7 | 71.4 | 35.7 | 0.022** |
| Idade, média±DP | 65.9±16.8 | 56.6±12.4 | 67.3±14.5 | 0.016* |
| Comorbilidades (%) | | | | |
| IC | 32.1 | 17.9 | 21.4 | 0.148** |
| DRC | 14.3 | 0 | 0 | |
| Diabetes | 32.1 | 17.9 | 17.9 | 0.337** |
| VIH | 7.1 | 0 | 0 | |
| DPOC | 21.4 | 3.6 | 7.1 | 0.073** |
| eoplasia | 10.7 | 3.6 | 9.5 | 0.389** |
| Tabagismo ativo | 14.3 | 14.3 | 9.5 | 0.124** |
| Tabagismo passivo | 17.9 | 3.6 | 14.3 | |
| Substituição de Órgão (%) | | | | |
| Diálise | 17.9 | 3.6 | 25 | 0.078** |
| Vasopressores | 28.6 | 14.3 | 25 | 0.413** |
| VNI (%) | 14.3 | 14.3 | 10.7 | |
| VMI (%) | 28.6 | 17.9 | 35.7 | |
| Dias livres de ventilação (dias) | 7.64±4.14 | 8.79±3 | 6.8±2.45 | 0.243 |
| SAPS II | 43.8±19.1 | 32±10.9 | 37.9±13.4 | 0.019* |
| Avaliação Analítica | | | | |
| Leucócitos (x10 ⁹ /L) | 15.1±8.3 | 14.5±6.1 | 25.1±17.1 | 0.001 |
| PCR máxima (mg/dL) | 36.4±15.8 | 48.3±9.6 | 29.9±17.1 | <0.0001 |
| Dias até PCR máxima (dias) | 1.96±1.03 | 1.71±0.76 | 2.1±1.19 | 0.346 |
| Natrémia (mEq/dL) | 134±6.26 | 132±4.4 | 136±7 | 0.04 |
| Tempo de internamento (dias) | 5.39±5.21 | 3.17±2.26 | 3.36±2.93 | 0.05 |
| Mortalidade intrahospitalar, n (%) | 4 (14.3) | 3 (10.7) | 9 (32.1) | 0.091 |
| Mortalidade extrahospitalar, n (%) | 5 (62,5) | 3 (37,5) | 0 (0) | |

*ANOVA; **Qui-quadrado

Legenda: DP – desvio padrão; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica; DRC - doença renal crónica; GSI - grupo sem identificação; IC - insuficiência cardíaca; PCR - proteína C reactiva; TSR - técnica de substituição renal; VIH - vírus imunodeficiência humana; VMI - ventilação mecânica invasiva; VNI - ventilação não invasiva.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

Foram avaliadas diariamente a contagem leucocitária, a proteína C reativa (PCR) e a natremia sérica mínima. A alteração destes valores foi mais acentuada no grupo GL (presença de leucocitose: 85.7%; GP 75%; GSI 78%; concentração de PCR: GL 48.3±9.6; GP 36.4±15.8; GSI 29.9±17.1 mg/dL, $p < 0.0001$; natremia: GL 132±4.4; GP 134±6.26; vs GSI 136±7 mEq/dL, $p = 0.04$).

Nos doentes dos grupos GP e GL, os exames culturais foram obtidos previamente à instituição de antibioterapia. A análise da antigenúria foi maioritariamente efetuada na admissão hospitalar ou na admissão na UCI, com resultados disponibilizados pelo laboratório em menos de uma hora. A maioria dos doentes foram empiricamente medicados com penicilinas com inibidores de beta-lactamases ou cefalosporinas de terceira geração, ambos em associação com macrólido.

No grupo de doentes GSI, a antibioterapia mais usada foi amoxicilina com clavulanato (50%), seguida de ceftriaxone (17.9%) e piperacilina/tazobactam (17.9%).

A terapêutica antibiótica empírica foi alterada precocemente em 75% dos casos nos doentes com antigenúria positiva. Esta alteração foi mais tardia nos doentes apenas com hemoculturas positivas. No GL a terapêutica antibiótica foi ajustada para levofloxacina e no GP para ampicilina.

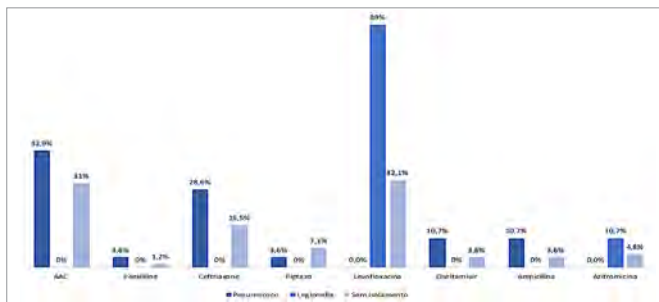


Figura 2 - Distribuição da antibioterapia empírica de acordo com o grupo de isolamento de agente.

Em mais de metade dos doentes do GP, o *Streptococcus pneumoniae* foi identificado unicamente por antigenúria positiva (16 doentes), sendo as hemoculturas positivas nos restantes 12 casos. Estes últimos eram mais jovens (60.3±10.6 vs. 70.2±13.4 anos, $p = 0.127$). A presença de leucocitose e de hiponatremia foi similar nestes dois sub-grupos do GP, assim como o seu valor máximo de PCR (35.8 vs. 37 mg/dL, $p = 0.80$). original

SUPOORTE DE ÓRGÃO E GRAVIDADE CLÍNICA

Um total de 46.4% dos doentes necessitou de algum tipo de suporte, sendo o grupo GIS aquele que mais frequentemente apresentou necessidade de suporte ventilatório mecânico (tabela 1).

O número de dias livre de ventilação até ao 10º dia foi similar em ambos os grupos (GP 7.64±4.14 dias; LP 8.79±3 GSI 6.8±2.45, $p = 0.243$).

A gravidade clínica foi mais elevada no grupo GP (SAPS II de 43.8±19.1 para um valor médio de 38±15.6, $p = 0.019$).

DEMORA MÉDIA E MORTALIDADE INTRA E EXTRA-HOSPITALAR

A duração média global de internamento no SMI (dos doentes sobreviventes) foi 4.11±3.79 dias mais elevada no grupo GP, mas sem diferença estatística significativa (5.25±5.09 vs. GL 3.32±2.34 vs. GSI 3.73±3.21 dias; $p = 0.180$).

A mortalidade intra-hospitalar global foi de 19% (N=16), maior no GSI (32.1%) seguido do GP (14.3%) e GL (10.7%).

A mortalidade extra-hospitalar até 30-11-19 foi de 11.8% (n=8), mais elevada no grupo GP (20.8%), vs. 12% (GL) e 0% (GSI), $p = 0.109$. Não se encontraram diferenças significativas entre os grupos GP e GL no que refere à idade, comorbilidades, tempo de internamento hospitalar ou dias livres de ventilação. O tempo médio até à morte após a alta hospitalar foi substancialmente díspar, mas muito heterogéneo e não estatisticamente significativo (427±511 vs. 1281±531 dias, $p = 0.065$).

DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados doentes com PAC internados num SMI segregados em 3 grupos, de acordo com o agente etiológico identificado. Foram encontradas diferenças importantes na doença: cerca de metade (46.4%) dos doentes necessitaram de terapêutica de suporte de órgão, em particular ventilação invasiva e vasopressores, mais o grupo GSI (em particular suporte ventilatório mecânico e substituição da função renal) embora a gravidade clínica (SAPS II) tenha sido maior no grupo GP, grupo também com maior demora média (excluídos os doentes que morreram no SMI).

A PCR atingiu um valor mais elevado, de forma mais precoce no GL do que nos restantes doentes, eventualmente consequência de uma rápida e intensa resposta inflamatória mediada por monócitos e neutrófilos, libertando mediadores inflamatórios como TNF, IL-1, IL-6 e IL-12.(11,12) Também a hiponatremia foi mais comum na PAC por *Legionella*.

Diferentes estudos epidemiológicos têm demonstrado o aumento da incidência de PAC, particularmente em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Cerca de 40% destes doentes necessita de internamento, sendo a mortalidade nesta faixa etária mais elevada, duplicando dos 65 para os 90 anos (13), ainda que se tenha verificado um declínio de 31%, entre 2001 e 2014, da mortalidade por PAC na maior parte dos países da Europa (1). Também as características do hospedeiro influenciam a evolução da PAC e a sua gravidade clínica, em particular a presença de comorbilidades. (14–16) Esta associação foi bem documentada por Torres e col. numa metanálise de 14 estudos, tendo concluído que a presença de doença respiratória estava associada a 2 a

4 vezes o risco de PAC e a de doença cardíaca a um risco 3 vezes superior.(5)

No nosso estudo, a idade média dos doentes falecidos durante o internamento foi superior a 65 anos, tendo metade pelo menos duas comorbilidades.

Os doentes falecidos durante o *follow up* após a alta hospitalar, tinham, na altura do internamento, 70.5 ± 15.04 anos, sendo numericamente mais no grupo GP. Curiosamente o seu SAPS II foi, nessa altura, inferior ao dos sobreviventes (43.7 ± 10.5 vs. 51.8 ± 14.5).

A influência do agente da PAC na história natural da PAC está menos inda não se encontra bem documentada. Neste estudo identificamos diferenças na evolução desta doença de acordo com o agente.

LIMITAÇÕES

O presente estudo tem várias limitações. É retrospectivo, unicêntrico, a dimensão da amostra é reduzida e a mortalidade é baixa. Análise de mortalidade após alta hospitalar influenciada por amplitude de tempo bastante alargada.

Como pontos fortes, temos uma amostra homogênea, validação do diagnóstico microbiológico de pneumonia, avaliação da presença concomitante de diferentes Comorbilidades e análise de prognóstico a curto e médio prazo.

CONCLUSÕES

Em conclusão, existem diferenças significativas na evolução clínica e laboratorial dos doentes internados com PAC em SMI, as quais parecem estar associadas com o agente etiológico de infeção.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall DC, Goodson RJ, Xu Y, Komorowski M, Shalhoub J, Maruthappu M, et al. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: A temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res.* 2018;19(1):1–9.
2. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: The new European Lung White Book. *Eur Respir J.* 2013;42(3):559–63.
3. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70(10):984–9.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2015 Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm, 2017.
5. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: A literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057–65.
6. Michelin L, Weber FM, Scolari BW, Menezes BK, Gullo MC. Mortality and costs of pneumococcal pneumonia in adults: A cross-sectional study. *J Bras Pneumol.* 2018;45(6):1–7.
7. Beauté J. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Eurosurveillance.* 2017;22(27):1–8.
8. Valentin A, Ferdinande P. Recommendations on basic requirements for intensive care units: Structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011;37(10):1575–87.
9. Peigne V, Somme D, Guérot E, Lenain E, Chatellier G, Fagon JY, et al. Treatment intensity, age and outcome in medical ICU patients: results of a French administrative database. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):1–8.
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 2002;287(24):2957–63.
11. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:1–11.
12. Brown AS, Yang C, Hartland EL, van Driel IR. The regulation of acute immune responses to the bacterial lung pathogen *Legionella pneumophila*. *J Leukoc Biol.* 2017;101(4):875–86.
13. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71–9.
14. Cilli A, Cakin O, Aksoy E, Kargin F, Adiguzel N, Karakurt Z, et al. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study. *Clin Respir J.* 2018;12(7):2212–9.
15. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzueto A, Babu BL, et al. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):609–20.
16. Perry TW, Pugh MJ V, Waterer GW, Nakashima B, Orihuela CJ, Copeland LA, et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am J Med.* 2012;124(3):244–51.