

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Doença dos Legionários em destaque: 1 ano, 26 casos

Legionnaires' disease in the spotlight: 1 year, 26 cases

/ M.A. Galego¹, C.O. Paulo², S. Jordão²,
M.J. Gonçalves², T. Leão³, J. Baptista³,
I. Neves², J. Ferreira¹

¹Serviço de Pneumologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E., Portugal

²Serviço de Infeciologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos E.P.E., Portugal

³Unidade de Saúde Pública, Unidade Local de Saúde de Matosinhos E.P.E., Portugal

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Maria Antónia Galego
antoniagalego@gmail.com

Artigo recebido em
07/04/2016

Artigo aceite para publicação em
20/06/2016

/ Resumo

Introdução: A Doença dos Legionários (DL) representa uma forma grave de pneumonia, sendo a maioria dos casos esporádica. O objetivo deste estudo é caracterizar, clinicamente e epidemiologicamente, os doentes diagnosticados com DL após constatação do aumento no número de casos.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos casos diagnosticados por teste de antígeno urinário positivo para *L. pneumophila*, entre outubro de 2013 e outubro de 2014, no Hospital Pedro Hispano.

Resultados: Foram identificados 26 doentes – 45% diagnosticados nos meses de setembro e outubro de 2014. Todos apresentavam pelo menos um fator de risco para a DL, 50% tinham sintomas extra-respiratórios e 35% necessitaram de admissão em unidades de cuidados intensivos/intermédios. A antibioterapia (quinolona ou macrólido) foi iniciada nas primeiras 24 horas após admissão. Não foram registados óbitos. Não foi encontrada relação epidemiológica entre os casos descritos ou com o surto de Vila Franca de Xira, em Novembro de 2014.

Conclusão: A instituição precoce de antibioterapia dirigida e/ou admissão em unidades de cuidados mais diferenciados poderá ter tido impacto na ausência de mortalidade. A maior incidência (setembro e outubro de 2014) poderá ter relação com alterações climáticas (valores médios de temperatura e precipitação acima dos esperados para a época).

Palavras-chave: Doença dos Legionários; *Legionella pneumophila*, investigação epidemiológica

/ Abstract

Background: Legionnaires' disease (LD) is a severe form of pneumonia and most cases are sporadic. The aim of this study is to describe, clinically and epidemiologically, a group of patients diagnosed with LD after an increased number of cases was observed.

Methods: Retrospective analysis diagnosed through positive antigen urinary test for *L. pneumophila* between October 2013 and October 2014 at Hospital Pedro Hispano.

Results: Twenty six patients were identified – 45% diagnosed between September and October 2014. All patients had at least one risk factor for LD, 50% presented with

non-respiratory symptoms and 35% needed admission in intensive and/or intermediate care units. Antibiotic therapy (with a quinolone or a macrolide) was started in the first 24 hours after hospital admission. No deaths occurred. No clear epidemiological correlation between the cases was found and there was no relationship with the outbreak in Vila Franca de Xira, in November 2014.

Conclusions: Early institution of appropriate antibiotic therapy and/or admission on specialized care units may have had an impact on the absence of mortality. The higher incidence of cases (September and October 2014) might be correlated with climate changes (average values of temperature and rain above the expected for that time of the year).

Keywords: Legionnaires' disease, *Legionella pneumophila*, epidemiological investigation

/ Introdução

A Doença dos Legionários foi descrita pela primeira vez em 1976, após investigação de um surto de pneumonia que afetou duas centenas de participantes da convenção da Legião Americana em Philadelphia¹.

A pneumonia causada por bactérias do género *Legionella* associa-se normalmente a sépsis grave e disfunção múltipla de órgãos²⁻⁴. Mundialmente, é o segundo agente mais frequentemente responsável pelas pneumonias atípicas a justificar internamento e o mais comum no contexto de internamento em cuidados intensivos⁵. A infeção por *Legionella* pode ainda manifestar-se como uma forma respiratória não pneumónica autolimitada, conhecida como Febre de Pontiac, que se assemelha a uma síndrome gripal².

Esta bactéria é um microrganismo intracelular de protozoários, ubíqua, de sobrevivência em água doce e de crescimento fastidioso⁶. É encontrada em reservatórios naturais, como lagos e rios, e em reservatórios artificiais (sistemas de distribuição de água, piscinas, jacuzzis, instalações termais, humidificadores e torres de arrefecimento). A sua multiplicação ocorre idealmente em temperaturas entre os 22 e 45°C e em meios enriquecidos em ferro e cisteína, com formação de biofilmes e/ou acumulação de protozoários, de onde são libertados aerossóis^{2,6-8} – a sua forma de disseminação para o ambiente.

Conhecem-se 59 espécies de *Legionella*, subdivididas em mais de 70 serogrupos. A principal espécie identificada é a *Legionella pneumophila*, a maioria do serogrupo 1 – a mais virulenta e diagnosticada por teste rápido de antígenúria.

A infeção pela inalação de aerossóis de água contaminada ocorre em função do inóculo da água contaminada, da virulência, da eficácia da formação e disseminação de aerossóis, do tempo de

exposição e dos fatores de risco inerentes ao próprio hospedeiro^{2,6}. A Doença dos Legionários parece ser sazonal, com a maioria dos casos a serem declarados nos meses quentes, tendo sido sugerido, por vários estudos, uma relação com fatores climáticos, nomeadamente, o aumento da temperatura e da humidade relativa⁸⁻¹⁰.

Conhecem-se como fatores de risco associados à Doença dos Legionários o tabagismo, idade avançada, patologia cardiopulmonar crónica, diabetes, alcoolismo, neoplasias (nomeadamente as associadas a monocitopenias) e outras causas de imunodepressão, como a infeção pelo VIH e uso de corticoterapia e/ou de terapêuticas biológicas, especialmente os inibidores do TNF- α ^{3,11-12}.

O período de incubação da Doença dos Legionários varia entre dois a dez dias após o contacto com os aerossóis. A Febre de Pontiac tem um período de incubação mais curto, de dois a três dias². Tem sido observada uma diminuição da mortalidade por complicações, em doentes internados. O uso de levofloxacina pode estar relacionado com este facto dado que, quando comparada com os macrólidos (nomeadamente, azitromicina), demonstrou que a sua administração reduz o tempo para a defervescência e estabilidade clínica¹³⁻¹⁵.

Em Portugal, verificou-se um aumento de número de casos nos últimos anos, concordante com o resto da Europa, com um número total de 698 casos confirmados, entre 2007 e 2013^{2,16,17}. Em novembro de 2014 ocorreu um surto de Doença dos Legionários em Vila Franca de Xira, Portugal, com 334 casos confirmados, tendo a fonte sido relacionada com uma torre de arrefecimento industrial contaminada¹⁸.

Pela constatação do aumento de número de casos de Doença dos Legionários diagnosticados na Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), num curto espaço de tempo e num período

prévio ao surto mencionado, realizou-se uma análise retrospectiva destes casos entre outubro de 2013 e outubro de 2014. A ULSM abrange, diretamente, uma população de cerca de 175 478 habitantes no concelho de Matosinhos (Censos de 2011), sendo também unidade de referência de alguns concelhos limítrofes.

/ Métodos

Foram incluídos, neste estudo, doentes com diagnóstico clínico de pneumonia e resultado positivo na pesquisa de antigénio urinário para *Legionella pneumophila*, de acordo com os dados registados pelo sector de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica da ULSM, entre 15 de outubro de 2013 e 15 de outubro de 2014. Foi utilizado o teste para deteção do antigénio urinário da *Legionella* – kit BinaxNOW® *Legionella* Urinary Antigen EIA. A análise de dados baseou-se na colheita de informações de registos clínicos e *follow-up* a partir de entrevista telefónica. Sendo a DL uma doença de declaração obrigatória, a sua notificação foi realizada através do formulário de Doenças de Declaração Obrigatória e pela plataforma SINAVE. Os casos de doentes residentes no concelho foram notificados, em duplicado, pelo laboratório da ULSM à Unidade de Saúde Pública de Matosinhos e outras envolvidas. Esta unidade procedeu à sua investigação epidemiológica e ambiental, e à análise e controlo das fontes prováveis de transmissão. Os dados resultantes deste

inquérito foram posteriormente analisados e todos os casos notificados tiveram também confirmação laboratorial. A análise estatística foi realizada através dos programas de *software* Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) e SPSS para Windows, versão 20.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA). Foi aplicado o teste exato de Fisher para determinar a relação entre os fatores de risco considerados e o *outcome*, definido como a admissão em unidade de cuidados intensivos/intermédios e/ou o óbito. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

/ Resultados

Foram identificados 26 casos de Doença dos Legionários, entre 27 de outubro de 2013 e 24 de outubro de 2014 (Figura 1), com 42% diagnosticados entre a 2ª quinzena de setembro e o final do mês de outubro de 2014 – 21 doentes residentes no concelho de Matosinhos, dois no concelho da Póvoa de Varzim, um no concelho de Barcelos e um no concelho do Porto. O teste para deteção do antigénio urinário foi, em todos os casos, realizado nas primeiras 12 horas após admissão. Foram também colhidos hemoculturas e expectoração, quando possível. A média de idades foi de 57 ± 17 anos, idades mínima e máxima de 35 e 83 anos respetivamente, sendo o sexo masculino o mais atingido (73%).

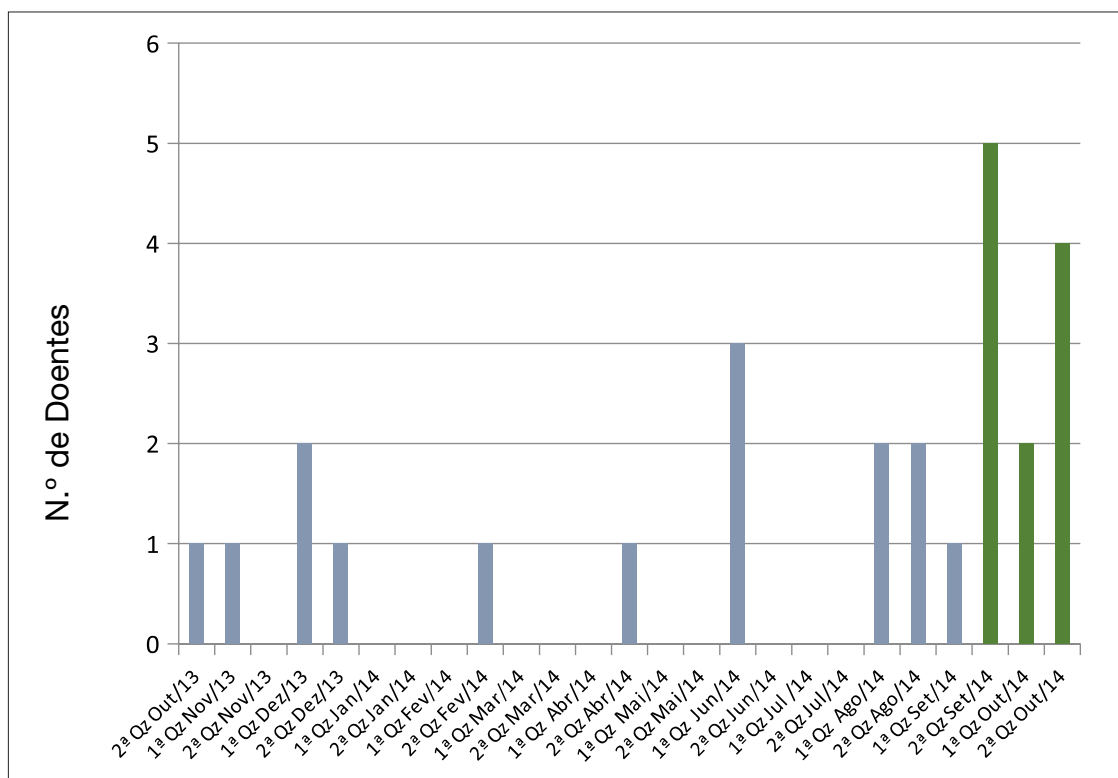


Figura 1 – Distribuição dos casos identificados entre outubro de 2013 e outubro de 2014 (quinzenas).

Todos os doentes possuíam pelo menos um fator de risco, sendo que na maioria (73%) coexistiam dois ou mais fatores. O tabagismo estava presente em 81% (69% dos quais ativo) e o etilismo em 39%. Cerca de 31% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos. A obesidade foi identificada em quase metade dos casos (46%). Em seis doentes (23%) existia alguma forma de imunodepressão – cinco tinham antecedentes de diabetes tipo 2 e um doente estava sob terapêutica com corticosteroides. Doze por cento dos doentes tinham doença pulmonar estrutural – dois com doença pulmonar obstrutiva crónica e um caso de fibrose pulmonar em estudo (Tabela I).

Tabela I – Caracterização por fatores de risco, clínica e abordagem terapêutica.

Fatores de risco	
Tabagismo	81%
Obesidade	46%
Idade ≥ 65 anos	31%
Imunodepressão	
– Diabetes	19%
– Corticoterapia	4%
Etilismo	39%
Doença pulmonar estrutural	
– Doença pulmonar obstrutiva crónica	8%
– Fibrose pulmonar	4%
Caracterização à admissão	
Sintomas respiratórios	81%
Sintomas extra-respiratórios	
– Neurológicos (confusão/delirium)	19%
– Gastrointestinais (vómitos e/ou diarreia)	31%
Febre	81%
– ≥ 39 °C	48%
PCR ≥ 400 mg/L	35%
Hiponatremia (Na ⁺ < 135 mEq/L)	62%
Citólise hepática	19%
Hipoxemia com PaO ₂ < 60 mmHg	31%
Alterações imagiológicas pulmonares	92%
Antibioterapia	
Levofloxacina	58%
Azitromicina	48%
Admissão em UCI/In	35%
– Suporte vasopressor	38%
– Suporte ventilatório	63%

À admissão no serviço de urgência, 81% dos doentes referiam sintomas respiratórios – tosse em 81%, dispneia em 57%, expectoração em 43% e toracalgia em 43%. Metade dos doentes apresentava sintomatologia extra-respiratória, sobretudo gastrointestinal (31%), sob a forma de vómitos e/ou diarreia, e neurológica (19%), nomeadamente confusão/desorientação. Ao exame objetivo inicial, praticamente todos os doentes (96%) apresentavam alterações à auscultação pulmonar. Outros achados relevantes foram a febre – 81% (com 48% com temperatura igual ou superior a 39°C) e a taquipneia (50%). Analiticamente, todos os doentes apresentaram elevação dos parâmetros inflamatórios – elevação da proteína C reativa em todos os casos (com valores acima dos 400 mg/L em 35%) e leucocitose em 65%. Ainda dentro dos dados laboratoriais, destacaram-se a hiponatremia (62%) e a citólise hepática (19%). Em termos gasométricos e em ar ambiente, uma hipoxemia com valores de PaO₂ ≤ 60 mmHg foi observada em 31%, com um caso de falência respiratória grave. A radiografia torácica mostrava alterações em 92% – predominando as imagens de hipotransparência unilaterais (88%), sobretudo à direita (63%). Oito doentes realizaram tomografia computadorizada do tórax.

Todos os doentes iniciaram antibioterapia dirigida nas primeiras 24 horas após admissão, com levofloxacina (58%) ou azitromicina (42%). A duração média do internamento foi de 9±8 dias, com o internamento mais prolongado a chegar aos 44 dias. Não foi verificado nenhum óbito.

A admissão em unidades de cuidados intensivos e ou intermédios (UCI/In) foi necessária em nove doentes (35%), dos quais oito tiveram uma evolução complicada – três necessitaram de suporte vasopressor (38%) e cinco (63%) de ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva). Neste grupo, a média de idades foi, também, de 57 anos, mantendo-se o predomínio do sexo masculino (56%). A demora média do internamento foi superior – 15 ± 11 dias. Em 78% estavam presentes dois ou mais fatores de risco para Doença dos Legionários. Destaca-se, neste grupo, a maior prevalência de sintomas neurológicos à admissão (44%).

Dentro do grupo de doentes com dois ou mais fatores de risco para a Doença dos Legionários, os sinais e sintomas extra-respiratórios – gastrointestinais e neurológicos, foram mais comuns – 63% e 100% respetivamente, bem como a hiponatremia (75%), a citólise hepática (60%) e a hipoxemia (63%). A admissão em UCI/In foi também mais frequente – 78% dos doentes. Ao analisar a relação entre os fatores de risco e um pior *outcome*, com a aplicação do teste exato de Fisher, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a admissão em cuidados intensivos/intermédios e insuficiência cardíaca prévia (p=0,008). Nas restantes variáveis consideradas – tabagismo (p=0,413), hábitos alcoólicos (P=0,413), doença pulmonar (p=0,732), imunodepressão (p=0,208) e obesidade (p=0,613) – não foram encontrados resultados de significado estatístico relevante. Os casos notificados pertencentes a Matosinhos foram investigados pela Unidade de Saúde Pública deste concelho. A curva epidemiológica evidenciou um maior número de casos no

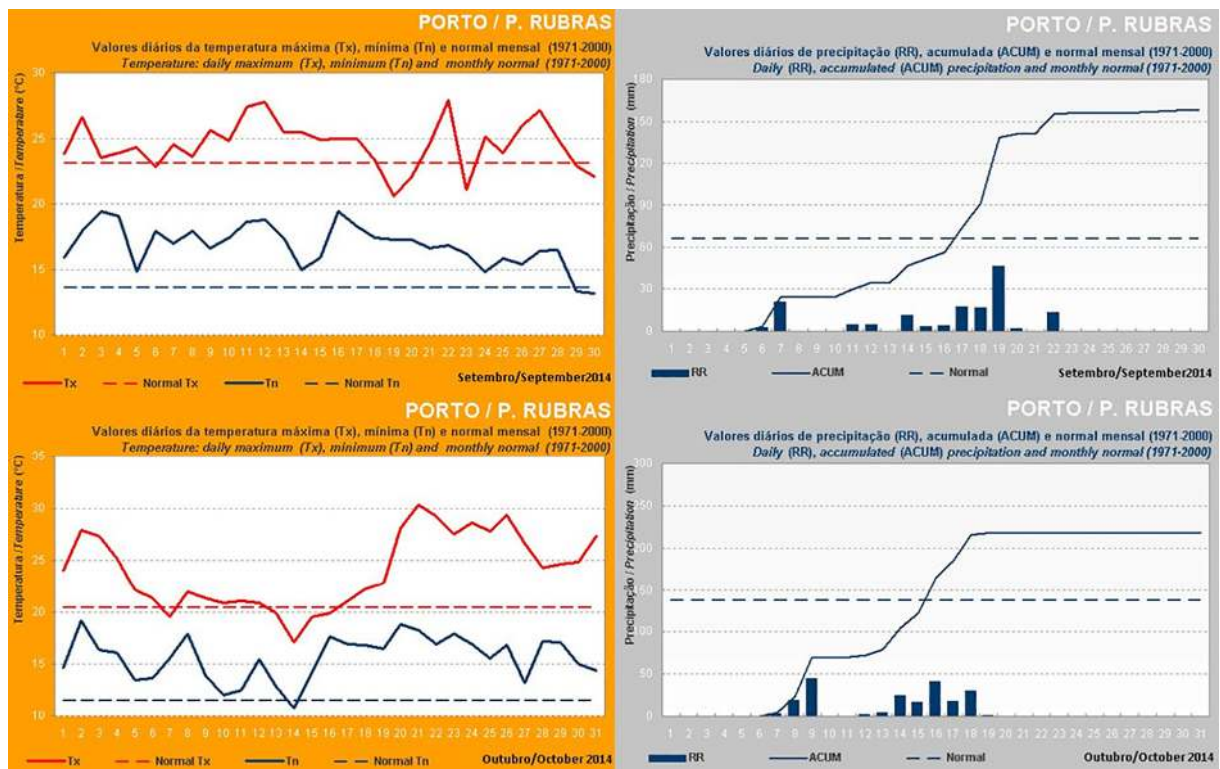


Figura 2 – Valores de temperatura (esquerda) e de precipitação (direita), nos meses de setembro e outubro de 2014 (dados do Instituto Português do Mar e da Atmosfera).

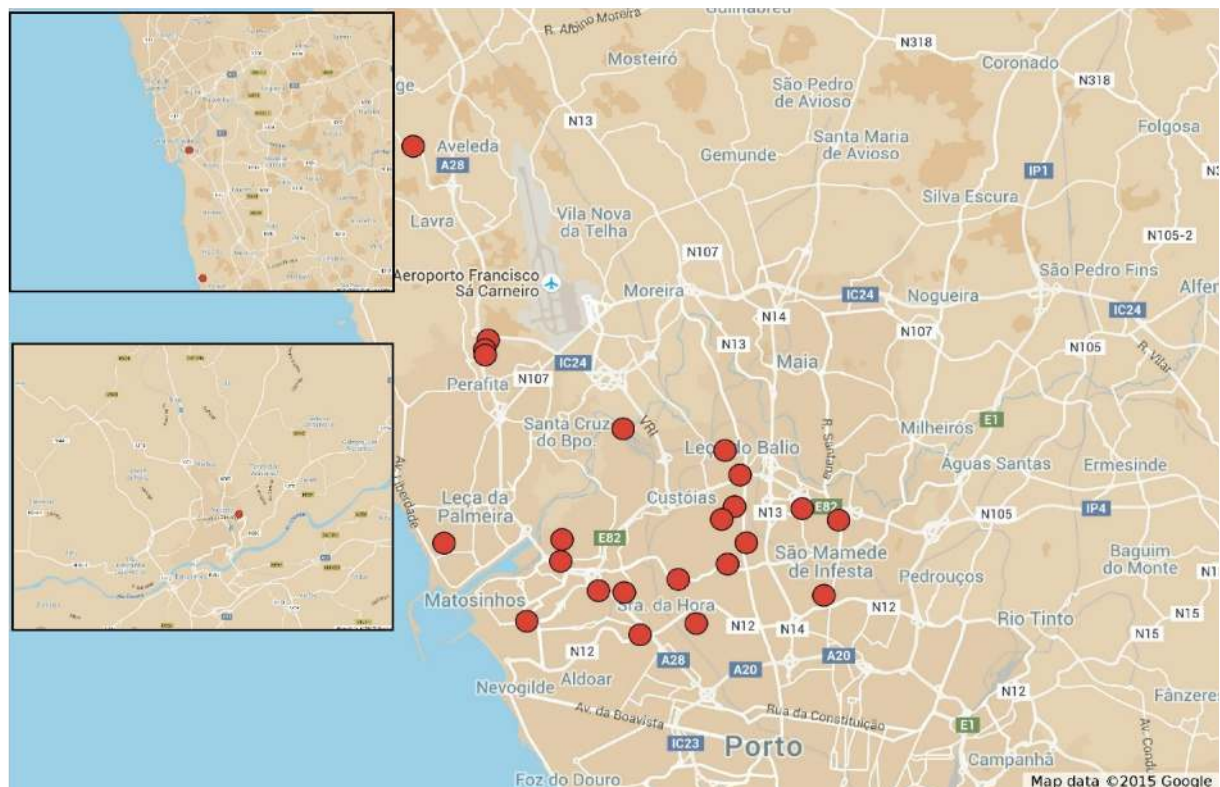


Figura 3 – Georreferenciação dos casos de infeção por Legionella nos concelhos de Matosinhos, Vila do Conde, Barcelos e Porto.

final do verão e início do outono, havendo alguma dispersão geográfica e temporal (Figuras. 1, 2 e 3). Não foi evidente qualquer correlação epidemiológica entre casos conhecidos, tendo sido detetado apenas um *cluster* de 3 casos.

Da investigação epidemiológica relativa à habitação, local de trabalho e aos trajetos diários realizados pelo doente no período de incubação e cruzando estas informações com as fontes possíveis de transmissão, foram identificadas e sinalizadas 41 fontes ambientais. Destas, 17% estavam relacionadas com sistemas de abastecimento e distribuição de água na habitação do doente e 14% com sistemas de rega públicos ou privados, 14% com torres de arrefecimento de indústrias ou armazéns, e 14% com estações de lavagem automóvel, tendo também sido investigadas fontes ornamentais, sistemas de arrefecimento de superfícies comerciais, equipamentos desportivos, unidades prestadoras de cuidados de saúde e estabelecimentos hoteleiros de outros concelhos do país. Da totalidade das fontes ambientais investigadas, foram identificadas aquelas que apresentavam risco provável de transmissão de *Legionella pneumophila*, por possível falha no controlo e/ou monitorização do sistema de tratamento de água. Assim, foi medido o cloro livre nas 17 fontes prováveis e realizada colheita e pesquisa laboratorial para *Legionella pneumophila* em 10. Esta foi detetada em 2 destas fontes. Em todas estas fontes ambientais foram tomadas medidas de proteção da saúde pública, as quais passaram pela sensibilização e consultoria para o controlo e monitorização de transmissão de *Legionella pneumophila*. Foram encerradas as fontes onde foi identificado o agente, até provas do controlo da qualidade e segurança da água.

O período em que se verificou uma maior concentração de casos, entre a segunda quinzena de agosto e o final do mês de outubro de 2014, coincidiu com valores de temperatura e humidade superiores ao esperado para a época do ano, segundo dados do Instituto Português do Mar e da Atmosfera, podendo justificar um aumento da transmissão desta bactéria a nível do concelho (Figuras. 1 e 2).

Não se encontrou relação epidemiológica com o surto observado em Vila Franca de Xira, em novembro de 2014.

/ Discussão

Apesar de constituir uma forma pouco comum de pneumonia, a Doença dos Legionários assume particular importância no contexto de infeção grave, associando-se a mortalidade elevada. Pela ausência de manifestações mais patognomónicas, o diagnóstico apoia-se necessariamente em exames laboratoriais e microbiológicos, nomeadamente na deteção do antigénio urinário. Em termos demográficos, a identificação do maior número de casos em doentes acima de 50 anos relaciona-se provavelmente com um maior número de comorbilidades acumuladas que constituem fatores de risco para a Doença dos Legionários. Neste estudo, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a insuficiência cardíaca e um pior *outcome* – o tamanho da amostra (26 doentes) poderá ter limitado conclusões mais abrangentes relativamente a outros fatores.

Não foram verificadas mortes o que poderá estar relacionado com a instituição precoce de antibioterapia adequada e/ou monitorização e terapêutica de suporte através da admissão em unidades de cuidados mais diferenciados.

No estudo efetuado, as manifestações extra-respiratórias assumiram destaque nos casos descritos. Os fatores de risco enumerados – em particular a insuficiência cardíaca – mostraram ter impacto na determinação da gravidade clínica e na evolução. O aumento do número de diagnósticos neste período pode estar relacionado com as alterações climáticas verificadas e realça a importância da investigação epidemiológica e da otimização da prevenção. A investigação das fontes ambientais de Doença dos Legionários permitiu sensibilizar a população residente para o controlo e monitorização da *Legionella pneumophila*. Até à data (outubro de 2015), não foi verificada outra concentração de casos como a descrita, no concelho de Matosinhos.

/ Agradecimentos

Os autores agradecem ao sector de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Pedro Hispano e ao Instituto Português do Mar e da Atmosfera, pela autorização da publicação de dados climatéricos.

/ Bibliografia

- 1 Carratalà J, Garcia-Vidal C. An update on *Legionella*. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:152–157.
- 2 dgs.pt/doenca-dos-legionarios.aspx [homepage na internet]. Doença dos Legionários – Direcção-Geral da Saúde (2014) [consultado a 6 de Fevereiro de 2015]. Disponível em <https://www.dgs.pt/Ums/6/pagina.aspx?ur=1&tid=5518>.
- 3 Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, *et al*. Review: Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14: 1011–21.
- 4 Cunha BA. Legionnaire's Disease: Clinical Differentiation from Typical and Other Atypical Pneumonias. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 73–105.
- 5 Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, *et al*. A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086–1093.
- 6 Mansilha C, Coelho C, Reinas M, Heitor A. Prevalência da *Legionella pneumophila* em águas de diferentes proveniências das regiões norte e centro de Portugal no período de 2000 a 2006. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2007; 25 (2): 67–80.
- 7 Bartram J, Chartier Y, Lee JV, Pond K, Surman-Lee S. *Legionella* and the prevention of legionellosis. World Health Organization Press, Geneva, Switzerland, 2007.
- 8 Ricketts KD, Charlett A, Gelb D, *et al*. Weather patterns and Legionnaire's disease: a meteorological study. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1003–1012.
- 9 Hicks LA, Rose CE Jr, Fields BS, *et al*. Increased rainfall is associated with increased risk for legionellosis. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 811–817.
- 10 Fisman DN, Lim S, Wellenius GA, *et al*. It's not the heat, it's the humidity: wet weather increases legionellosis risk in greater Philadelphia metropolitan area. *J Infect Dis* 2005; 192: 2066–2073.
- 11 Ginevra C, Duclos A, Vanhems P, *et al*. Host-Related Risk Factors and Clinical Features of Community-Acquired Legionnaires Disease Due to the Paris and Lorraine Endemic Strains, 1998–2007, France. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 184–91.
- 12 Chidiac C, Che D, Pires-Cronenberger S, *et al*. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J* 2012; 39: 963–970.
- 13 Mykietiuik A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, *et al*. Clinical outcomes for hospitalized patients with legionella pneumophila in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:794–9.
- 14 Garrido B. RM, Parra E FJ, Francés A L, *et al*. Antimicrobial Chemotherapy for Legionnaires Disease: Levofloxacin versus Macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800–6.
- 15 Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, *et al*. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization international study. *INT J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(4): 495–499.
- 16 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Legionnaires' disease in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
- 17 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
- 18 Shivji T, Sousa Pinto C, San-Bento A, *et al*. A large community outbreak of Legionnaires' disease in Vila Franca de Xira, Portugal, October to November 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(50):pii=20991.