

A Propósito do Lançamento do Programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença dos Legionários

Teresa Marques

Professora Associada de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
Chefe de Serviço de Patologia Clínica (Microbiologia) do Hospital de Santa Cruz

Resumo

A propósito da implementação do Programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença dos Legionários, a autora faz uma abordagem inicial sobre a epidemiologia desta doença, finalmente considerada uma prioridade em Saúde Pública, chamando em seguida a atenção para as metodologias que permitem o seu diagnóstico precoce e sempre que possível confirmado.

Palavras-chave: Doença dos Legionários, Vigilância Epidemiológica, Diagnóstico Laboratorial

Abstract

Within the scope of the implementation of the Programme for an Integrated Epidemiological Surveillance of Legionnaires' Disease, the author makes a preliminary approach on the epidemiology of this disease, which had at last been considered a priority as far as Public Health is concerned. Then she points out the methodologies enabling an early diagnosis. However we must use, whenever possible, a confirmed procedure of diagnosis.

Key-words: Legionnaires' Disease, Epidemiological Control, Laboratorial Diagnosis

Introdução

Em 1976, um surto epidémico de pneumonia grave surgido entre os participantes na 58ª Convenção Anual da Legião Americana, realizado em Filadélfia e que atingiu 221 delegados, dos quais 34 faleceram, chamou pela primeira vez a atenção para esta doença, de causa desconhecida, que a imprensa imediatamente designou por "Doença dos Legionários".

No ano seguinte, McDade e colaboradores isolaram o agente e em 1979, Brenner caracterizou-o como um novo género, *Legionella*, espécie *pneumophila*.

Desde então, um longo e fascinante percurso se percorreu no conhecimento deste microrganismo que é actualmente considerado como uma das principais causas de pneumonia, apesar de ainda subdiagnosticado.

Características do Agente e da Doença

Trata-se de um bacilo Gram negativo, pleomórfico, aeróbio, ubíquo em ecossistemas naturais de água doce, existindo em biofilmes e comportando-se como parasita intracelular de protozoários, forma semelhante de multiplicação que repete quando acidentalmente atinge os macrófagos alveolares humanos. Necessita de ferro e cisteína para o seu metabolismo pelo que não cresce nos meios de cultura utilizados por

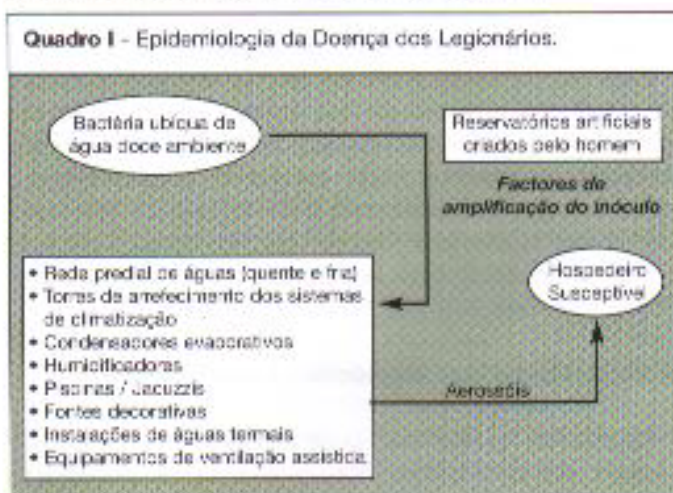
rotina para o diagnóstico das bactérias causadoras de infecção respiratória (Figura 1), desenvolvendo-se a temperaturas entre os 25 e os 42°C (temperatura óptima 35°C).

Até agora foram descritas cerca de 50 espécies de *Legionella* que se subdividem em mais de 70 serogrupos, embora cerca de 90% das infecções tenham sido atribuídas à *L. pneumophila*. Cabe aqui, no entanto, chamar a atenção para o facto de este valor poder estar inflacionado pelo facto de grande número de testes usados no diagnóstico laboratorial serem específicos para o serogrupo 1 desta espécie.



Figura 1 - Cultura do género *Legionella* em meio de BCYE- α .

A epidemiologia da Doença dos Legionários encontra-se resumida em esquema, no Quadro I.



Provavelmente, se deixadas no seu ecossistema natural, as legionelas raramente causariam infecção no homem, mas devido à evolução de tecnologias trazidas pela civilização, estas bactérias passaram a poder multiplicar-se em reservatórios artificiais criados pelo homem, vindo a causar doença quando um hospedeiro susceptível inala aerossóis que contenham um inoculo significativo de estirpes, potencialmente virulentas. A bactéria provoca então uma doença multisistémica de localização predominantemente pulmonar, não tendo sido demonstrada até agora a transmissão de pessoa a pessoa.

A infecção resultará naturalmente por um lado, das características de virulência das estirpes inaladas e das dimensões do inoculo e por outro, da susceptibilidade do hospedeiro. Consideram-se como factores de risco a idade (superior a 50 anos), o sexo masculino, hábitos tabágicos e alcoólicos, a presença de doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, insuficiência renal, imunossupressão (incluindo corticoterapia), transplantação de órgãos sólidos (transplantação cardíaca e renal) e neoplasias do foro hematológico (Quadro II).

Quadro II - Factores a valorizar na suspeita de infecção a Legionella.

Factores a valorizar na suspeita de infecção a <i>Legionella</i>	
<p>Factores do hospedeiro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • idade (> 50 anos); • sexo masculino; • tabagismo; • alcoolismo; • doença pulmonar crónica; • diabetes; • insuficiência renal; • imunossupressão (incluindo corticoterapia); • transplantação de órgão sólido; • neoplasia hematológica. 	<p>Factores ambientais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • estadia recente em hotel; • trabalho recente em canalizações; • exposição a torre de arrefecimento contaminada.

Clinicamente, a infecção por legionelas pode manifestar-se como uma pneumonia de gravidade variável, que se designa por Doença dos Legionários, ou ainda como uma infecção respiratória não pneumónica, auto-limitada, semelhante a um síndrome gripal, conhecida por Febre de Pontiac. Pode também cursar de modo subclínico, assintomática.

Atendendo a que clinicamente é difícil distinguir esta doença das outras pneumonias, ela fundamenta-se sempre no diagnóstico laboratorial, orientado por dados epidemiológicos (Quadro II), clínicos, como tosse não produtiva, diarreia, confusão mental, cefaleias, febre elevada e bradicardia relativa, e em parâmetros laboratoriais como hipoxémia, alterações do perfil renal e hepático e hiponatrémia.

A prevenção destas infecções passará naturalmente por cuidados a ter no projecto de instalações que oferecem potencialmente maior risco e no estabelecimento de protocolos de manutenção e desinfecção de equipamento que possa servir de local de multiplicação das bactérias e consequente amplificação do inoculo infectante, como torres de arrefecimento de instalações de climatização e sistemas de distribuição de água. Sempre que possível, procurará diminuir-se a possibilidade de formação de aerossóis, com especial atenção para os locais onde circulem ou se mantenham indivíduos mais susceptíveis, nomeadamente imunocomprometidos.

Doença dos Legionários, uma Prioridade em Saúde Pública

Quase trinta anos são passados e múltiplos estudos têm sido publicados referindo a importância destas bactérias como agentes de pneumonia da comunidade, provavelmente uma percentagem elevada das situações mais graves que necessitam internamento, de pneumonia nosocomial e curiosamente de pneumonia associada a viagens. Em qualquer dos casos pode surgir quer sob a forma isolada quer sob a de surtos epidémicos.

Dada a importância adquirida pela especial vulnerabilidade a que se provou estarem expostos turistas e viajantes, foi criado em 1986 o *European Working Group on Legionella Infections* (EWGLI), constituído por um grupo de especialistas que tem em comum o interesse pelos aspectos microbiológico e epidemiológico destas infecções. O esquema de vigilância estabelecido mais tarde, com um desenvolvimento especial no que se refere à infecção associada ao viajante, EWGLINET, funciona actualmente em ligação com o Programa de Controlo de Doenças Transmissíveis da União Europeia. Portugal está representado no EWGLI através de dois Centros Colaboradores, um para a área da Epidemiologia (Graça Freitas, Direcção Geral da Saúde) e outro para a Microbiologia (Teresa Marques, Hospital de Santa Cruz).

Para o bom funcionamento do esquema acima referido, foram introduzidos os seguintes termos epidemiológicos: **Caso isolado**, caso relacionado com uma possível fonte de infecção, sem nenhum outro caso associado à mesma, nos dois anos anteriores ao início da doença; **Cluster**, dois ou mais casos de Doença dos Legionários associados à mesma possível fonte de infecção, tendo os inícios da sintomatologia ocorrido num período inferior ou igual a dois anos; **Caso associado a viagens**, caso que pernitou pelo menos uma noite fora de casa, no país de residência ou noutra, nos 15 dias anteriores ao início da doença. A associação da doença ao local de estadia só será definitiva após confirmação microbiológica.

Mas em Portugal, a história da Doença dos Legionários permaneceu longo tempo pouco mais que adormecida. A um primeiro caso publicado por Levi Guerra e colaboradores, em 1980, seguiram-se estudos dispersos, casos comunicados e/ou publicados, um surto de infecção nosocomial num hospital da área de Lisboa, uma dissertação de doutoramento na FML, estudos em águas termais, raros artigos de investigação e... alguns hotéis em zonas mais turísticas que por vezes se agitaram por notícias surgidas na imprensa nacional e estrangeira, infelizmente nem sempre muito próximas da verdade.

Finalmente, a Direcção Geral da Saúde pareceu considerar esta infecção uma prioridade em saúde pública, tendo estabelecido, em 1999, a obrigatoriedade da Notificação Clínica da Doença dos Legionários (DDO).

Pelo conhecimento pessoal que tive dos resultados práticos desta medida, que a maioria dos médicos continua a ignorar, pergunto-me por que razão as autoridades de saúde insistem em manter esquemas de trabalho que já provaram à saciedade a sua ineficácia. No seguimento da publicação pelo EWGLI, em 2002, das "European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease", posteriormente adoptadas pela União Europeia, o Centro Regional de Saúde Pública de Lisboa e Vale do Tejo, sentiu a necessidade de divulgar estes conhecimentos, criando em 2003, o Programa "Doença dos Legionários. Conhecimento e Prevenção", apoiado em acções de formação, divulgação de uma monografia elaborada com a colaboração de especialistas e a linha telefónica "Legionela - alerta com prontidão".

Porque a monitorização desta doença, pelo sistema de declaração obrigatória (DDO) se mostrara manifestamente insuficiente, a Direcção Geral da Saúde considerou fundamental introduzir de forma sistemática a componente laboratorial da vigilância epidemiológica, a ser coordenada pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) de Lisboa, com a colaboração directa do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Santa Cruz (HSC) e o Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (FCM-UNL). Foi assim criado, em Abril

deste ano, o "Programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença dos Legionários: Notificação Clínica e Laboratorial de Casos", superiormente coordenado pela Direcção Geral da Saúde.

Esta norma será revista ao fim de um ano e caberá aqui assumir o receio de que aquilo que foi um projecto modesto mas empenhado, marcadamente personalizado e assente num excelente relacionamento entre colegas se transforme, com o peso da "burocracia" e da "legalidade", numa máquina lenta e de funcionamento difícil, com resultados práticos reduzidos.

A Importância do Diagnóstico Laboratorial

As últimas "guidelines" para a pneumonia da comunidade da Sociedade Portuguesa de Pneumologia recomendam que qualquer pneumonia grave que necessite internamento obrigue à pesquisa de antigenúria para *Legionella*. Dever-se-á acrescentar que o despiste da Doença dos Legionários deverá ainda ser feito em qualquer pneumonia de origem nosocomial e na infecção respiratória aguda com sinais clínicos, laboratoriais e/ou epidemiológicos sugestivos, nomeadamente quando não respondeu a terapêutica com β -lactâmicos.

A melhor forma de vigilância desta doença passa seguramente pelo diagnóstico laboratorial precoce e confirmado, sendo este o entendimento para o conhecimento e prevenção de outras doenças transmissíveis.

Passaremos agora a analisar as formas de diagnóstico laboratorial desta infecção, suas indicações, causas de erro e interpretação de resultados, não esquecendo que não haverá Caso de Doença dos Legionários sem, pelo menos, um dado laboratorial positivo.

Métodos de Diagnóstico e sua Interpretação

1. Pesquisa directa de antígeno em amostras respiratórias, utilizando anticorpos monoclonais (IFD - imunofluorescência directa):
 - diagnóstico provável (*L. pneumophila*, na maior parte dos testes comerciais disponíveis);
 - possibilidade de falsos positivos;
 - a resposta é dada no mesmo dia;
 - sensibilidade varia entre 25 e 75%, podendo a especificidade ser superior a 95%.
2. Cultura em meio de BCYE- α , suplementado com antibióticos (*gold standard*):
 - amostra idealmente colhida antes da administração de antibiótico;
 - diagnóstico confirmado;
 - resposta negativa só após 10 dias de incubação;
 - único método que permite diagnosticar qualquer espécie e fazer estudos epidemiológicos comple-

- tos com tipificação de estirpes humanas e do ambiente;
- sensibilidade aproximada de 60% e especificidade de 100%.
3. Pesquisa de antígeno na urina (ELISA e microcromatografia):
- diagnóstico confirmado apenas para *L. pneumophila* sg1;
 - resposta no mesmo dia;
 - positividade precoce, podendo manter-se durante meses;
 - a administração de antibiótico não parece interferir com os resultados;
 - sensibilidade entre 90 e 98% e especificidade de 100%, conforme a metodologia usada.
4. Pesquisa de anticorpos no soro (IFI - imunofluorescência indirecta):
- duas amostras de sangue com um intervalo de duas a três semanas;
 - cinética ainda mal conhecida;
 - para *L. pneumophila* sg1 é diagnóstico confirmado quando houver seroconversão com 2º título > 128;
 - para qualquer outro serogrupo ou espécie o diagnóstico é provável se título único >256 ou seroconversão com 2º título >128;
- (*nota: com qualquer outra metodologia, um resultado positivo implicará sempre um diagnóstico provável)
- sensibilidade entre 78 e 91% e especificidade de 90%.

5. Pesquisa de ácido nucleico:
- técnicas ainda não padronizadas para serem aplicadas ao diagnóstico de rotina;
 - qualquer resultado será sempre interpretado como diagnóstico provável.

Após a descrição das características especiais da metodologia diagnóstica, recomendamos que, em termos práticos, sempre que se queira fazer o despiste desta doença se utilize, pelo menos, dois métodos: **antigenúria e cultura**.

Queremos ainda chamar a atenção para dúvidas que possam surgir com o conhecimento e aplicação das Circulares Normativas da Direcção-Geral da Saúde, 05/DEP e 06/DT, de 22.04.04, que regulamentam este Programa de Vigilância. Nestes documentos é considerada como 'Caso de Doença dos Legionários' qualquer infecção respiratória aguda, com sinais clínicos e/ou evidência radiológica de pneumonia e um ou vários dados laboratoriais. De acordo com o tipo de dado laboratorial positivo, assim será registado como 'caso confirmado' ou 'caso provável' (Quadro III), seguindo as recomendações europeias, propostas pelo EWGLI.

De modo semelhante, também no que diz respeito à infecção nosocomial, se pode registar a diferença entre caso provável e confirmado (Quadro IV). No entanto aqui a Direcção-Geral da Saúde, na ausência

Quadro III - Caso confirmado e provável de Doença dos Legionários

Caso de Doença dos Legionários
<p>Infecção respiratória aguda, com sinais clínicos e/ou evidência radiológica de pneumonia e um ou mais dos seguintes dados laboratoriais:</p> <p style="text-align: center;">Caso confirmado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolamento de <i>Legionella</i> spp em cultura • Seroconversão para <i>L. pneumophila</i> serogrupo 1 com 2º título >128 (IFI) • Antigenúria positiva para <i>L. pneumophila</i> sg1 (ELISA ou microcromatografia) <p style="text-align: center;">Caso provável</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seroconversão com 2º título >128 para <i>L. pneumophila</i> não sg1 (IFI) • Título único >256 para <i>Legionella</i> spp (IFI) • Detecção de antígeno da <i>Legionella</i> spp com anticorpos monoclonais (IFD) • Detecção de <i>Legionella</i> spp por técnicas de PCR • Diagnóstico por qualquer outra técnica laboratorial não mencionada nos pontos anteriores <p><small>European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires Disease, June 2003.</small></p>

Quadro IV - Caso confirmado e provável de infecção nosocomial a *Legionella*

Infecção Nosocomial
<p style="text-align: center;">Caso Confirmado</p> <p>Confirmação Laboratorial de infecção por <i>Legionella</i> spp ocorrida num doente que tenha sido hospitalizado (sem interrupção) por um período >10 dias antes da manifestação da doença</p> <p style="text-align: center;">Caso Provável</p> <p>Confirmação Laboratorial de infecção por <i>Legionella</i> ocorrida num doente 2 a 8 dias após admissão no hospital</p> <p style="text-align: right;"><small>CDC MMWR Jan 1997 / 46 (RR-1); 1-79</small></p>

Quadro V - Definição de infecção nosocomial a *Legionella*

CASO DE INFECÇÃO NOSOCOMIAL
<p>Doente hospitalizado por um período igual ou superior a 15 dias, por motivo de outra doença, que adquira a doença dos legionários. Os casos que iniciam sintomas até 15 dias após a alta hospitalar, consideram-se possíveis casos nosocomiais</p> <p style="text-align: right;"><small>DGS, Circular Normativa, 05-D7, 22.04.04</small></p>

de uniformidade de critérios europeus, optou por criar as suas próprias definições (Quadro V).

Nota Final

Fundamentados na nossa experiência pessoal, que

nos permitiu diagnosticar no laboratório de Microbiologia do Hospital de Santa Cruz, desde 1986, 123 casos de infecção por legionela em doentes de diferentes instituições, gostaríamos de expressar a nossa convicção de que esta bactéria, aliciante dos pontos de vista epidemiológico e microbiológico, deverá ser um agente a ponderar, em igualdade de importância, com os outros agentes que tradicionalmente reconhecemos como causadores de pneumonia.

Resta-nos esperar a contribuição de todos para que a Notificação Integrada da Doença dos Legionários ultrapasse as boas intenções e que, com os resultados obtidos, nos possamos aproximar do conhecimento real da epidemiologia desta doença em Portugal.

Bibliografia

- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, Fine TM, Tenover FC. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 3: 347-382.
- CDC. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. *MMWR* 2003; 52 (RR10): 1-42.
- CDC. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. *MM-WR* 1997; 46 (RR-1): 1-79.
- Direcção-Geral da Saúde. Circulares Normativas 05/DEP e 05/DT de 22.04.04.
- Doença dos Legionários. Procedimentos e Controlo nos Empreendimentos Turísticos. Guia Prático. Direcção-Geral da Saúde e Direcção-Geral do Turismo. Lisboa 2001.
- Epidemiology, prevention and control of legionellosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1990; 68:155-164.
- European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease. July 2002 (www.ewgll.org).
- Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation. *Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15: 508-526.
- Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, Harris J, Mallison GF, Marin SM, McDade JE, Shepard CC, Brachman PS, and the field investigation team (1977). Legionnaires'Disease. Description of an epidemic of pneumonia. *New England Journal of Medicine* 1977; 297: 1189-1197.
- Marques MT. Contribuição para o estudo do género Legionella em Portugal (tese de doutoramento apresentada na Faculdade de Medicina de Lisboa). *Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana*. 1999; Tomo XXIII: 89-216.
- Marques MT, Froes F, Brum G, Esteves ACS. Doença dos legionários. Protocolo de diagnóstico. Centro Regional de Saúde Pública de Lisboa e Vale do Tejo 2003.
- Marques MT, Bornstein N, Fleurette J. Combined monoclonal antibody typing, multilocus enzyme electrophoresis, soluble protein profiles and plasmid analysis of clinical and environmental Legionella pneumophila serogroup 1 isolated in a Portuguese hospital. *Journal of Hospital Infection* 1995; 30: 103-110.
- Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Recomendações de Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Pneumonia da Comunidade em Adultos Imunocompetentes. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2003; 5: 435-461.
- Revised case definition - Annual Scientific Meeting of the European Working Group for Legionella Infections, Helsinki 1998.
- Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 682-687.