

The background of the slide is a light gray gradient, decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are large and prominent, while others are small and scattered. They are rendered with soft shadows and highlights, giving them a three-dimensional appearance.

SESSÃO CLÍNICA

# DOENÇA POR LEGIONELLA

DIVA TRIGO, JOANA BATISTA, PATRÍCIA PACHECO

S.INFECCIOLOGIA

13 NOVEMBRO 2014



12-11-2014

3º maior surto na Europa

302 casos

49 UCI

9 óbitos



Microbiologia e Epidemiologia

Clínica

M. Diagnóstico

Tratamento

Patrícia Pacheco

Doença por Legionella

Microbiologia e Epidemiologia

Clínica

M. Diagnóstico

Diva Trigo

Tratamento



Doença por Legionella

Microbiologia e Epidemiologia

Clínica

M. Diagnóstico

Tratamento

Joana Batista

Doença por Legionella

Microbiologia e Epidemiologia

Clínica

M. Diagnóstico

Tratamento

Bacilo gram negativo

± 50 espécies distintas

20 reportadas como infectantes para o ser humano;

exs: *L. bozemanii*, *L. spiritensis*, *L. gormanii*

> 70 serogrupos (sg)

Causa mais frequente de doença: *L. pneumophila* sg 1 (90% - enviesamento?)

Aeróbio facultativo, flagelado, crescimento em 20-45°C (ideal 35°C), ar humidificado

Parasita intracelular de protozoários (amebas) - onde se multiplica

Bactéria ubiqüitária de água doce: lagos, rios, águas termais

No ecossistema natural, raramente causa de doença

Ausência de limpeza  
e de desinfecção  
adequadas  
(desencrustação com  
remoção do biofilme  
e desinfecção da  
água)

**Doença da  
civilização:  
contaminação dos  
sistemas artificiais de  
água com condições  
que favorecem a  
amplificação do  
inóculo**

Águas  
quentes e  
estagnadas

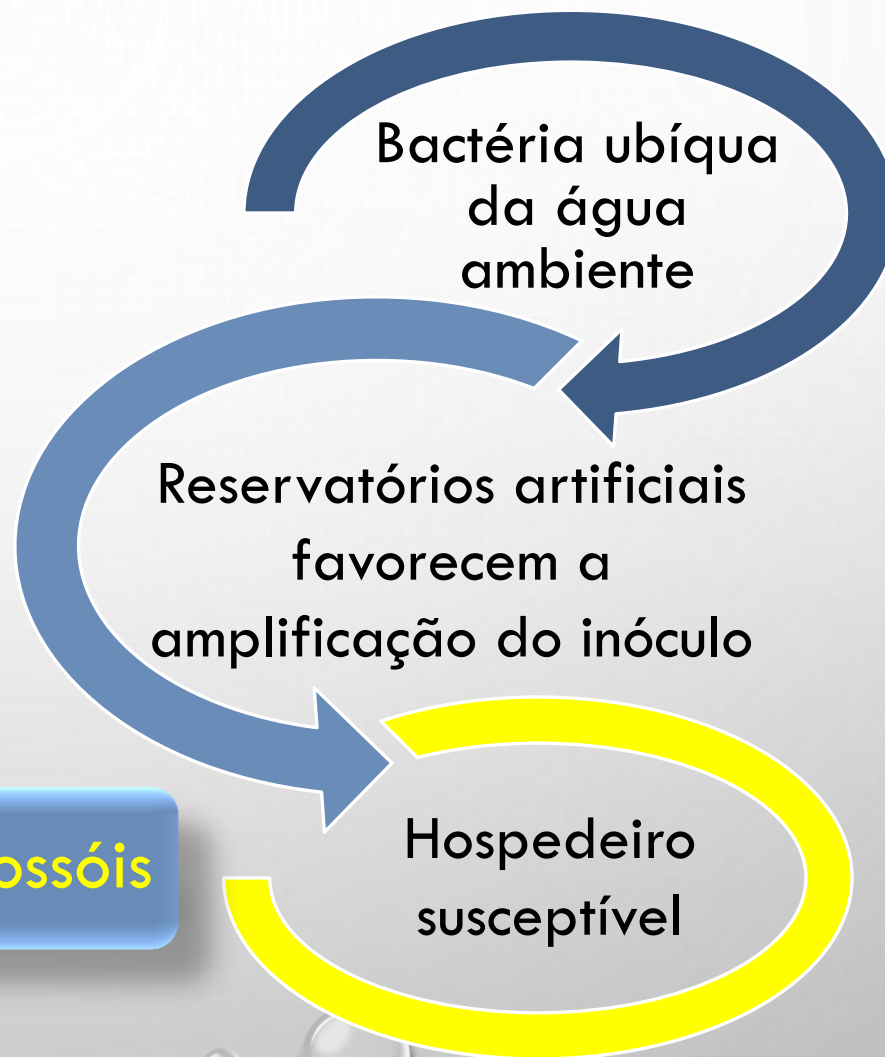
Torres de  
arrefecimento,  
sistemas de ar  
condicionado e  
sistemas de  
canalização,  
humificadores e  
fontes

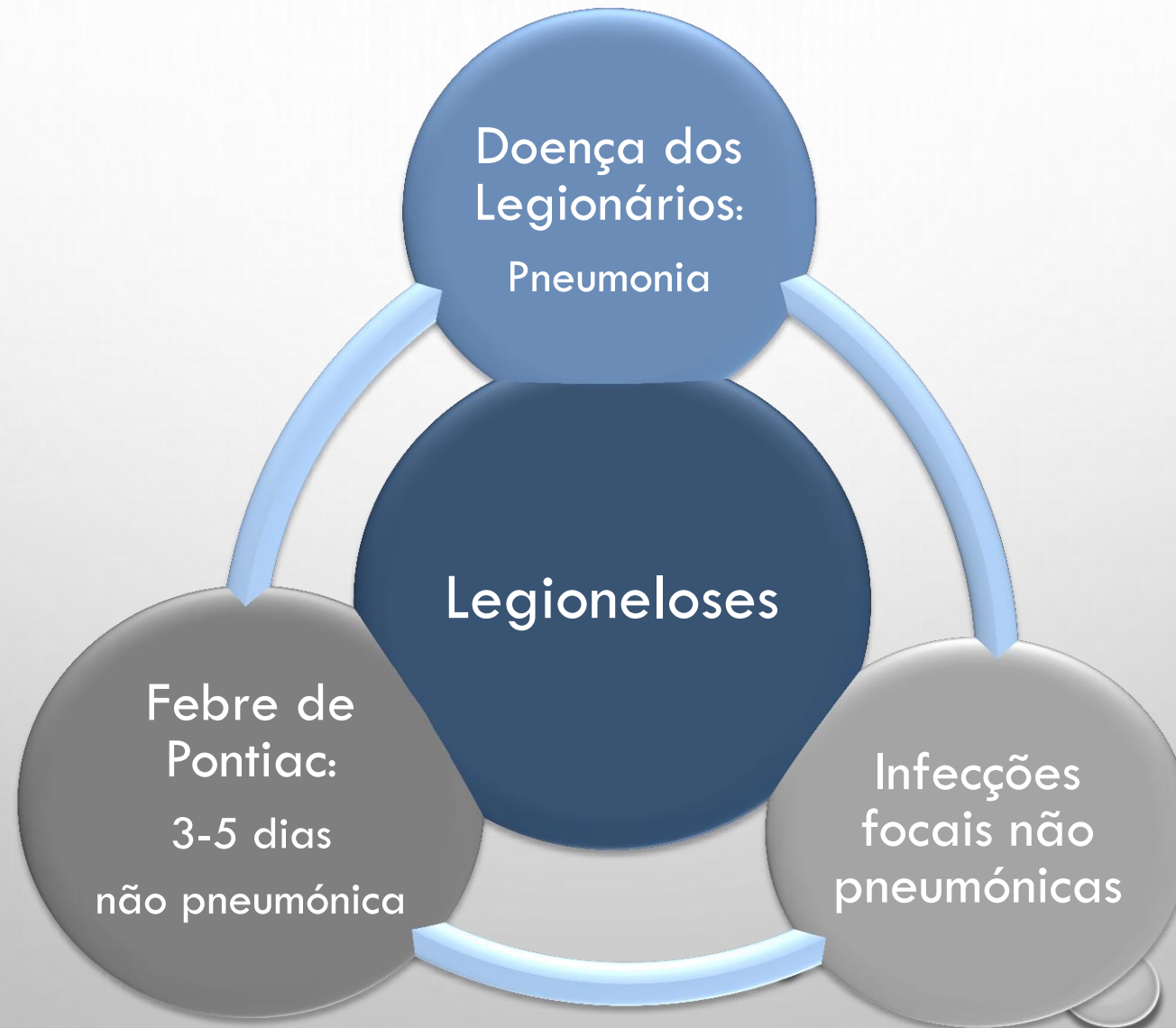
As amebas nas águas suportam o crescimento intracelular e a sobrevivência das bactérias, que persistem no biofilme que reveste estes sistemas



Rede predial de águas  
Torres de arrefecimento de sistemas de climatização  
Condensadores evaporativos  
Humidificadores  
Equipamentos de terapia respiratória  
Instalações termais  
Piscinas, Jacuzzis  
Fontes decorativas

**Aerossóis**







Reconhecida pela 1ª vez em 1976

Epidemia de pneumonia numa convenção da Legião Americana em Filadélfia, EUA

221 pessoas afectadas - 34 mortes



Reconhecida pela 1ª vez em 1976

Epidemia de pneumonia numa convenção da Legião Americana em Filadélfia, EUA

221 pessoas afectadas - 34 mortes

Vários surtos descritos nos EUA e Europa desde então

Taxa de mortalidade variável (1-80%) dependente de:

- ✓ patologias base dos doentes
- ✓ rapidez de instituição de tratamento



Ocorre de forma esporádica (70%) e em epidemias

Causa de PAC - subdiagnosticada e subnotificada

Cerca de 5% de todas as PACs que requerem hospitalização

EUA: 8.000-18.000 casos/ano

Europa: 5900 casos/ano (2012)

Portugal:  $\pm 150$  casos/ano

Distribuição sazonal (Verão)

Doença do viajante



### Surto com pequeno número afectados

Sistemas interiores geradores de aerossóis (spas, tanques, piscinas) geram doença apenas nos visitantes desses espaços

### Surto que ocorre ao longo de semanas/meses, com número variável de pessoas atingidas

Sistemas de distribuição de água potável - habitualmente confinados a um único edifício ou conjunto de edifícios e atingem os seus moradores/visitantes

### Surto explosivo com envolvimento de dezenas/centenas pessoas em poucos dias

A fonte é habitualmente um gerador massivo de aerossóis contaminados - torre de arrefecimento

### Vigilância epidemiológica

- ✓ Doença de declaração obrigatória desde 1999
- ✓ Programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença dos Legionários
  - rede europeia EWGLI/EWGLINET - notificação laboratorial
    - Notificação das autoridades de saúde
    - Inquérito epidemiológico - hipóteses relativas à fonte do surto (de acordo com o tipo de surto e distribuição geográfica)
    - Identificação laboratorial das estirpes isoladas nos doentes e no ambiente

Transmissão exclusiva por via respiratória (partículas de água - nebulização/vaporização)

Sem contágio inter-humano

Período de incubação: 2 a 10 dias (média 7 dias) - mas pode ir até 28 dias

### Factores de risco (morbi-mortalidade)

- ✓ Diminuição da imunidade local ou sistémica
  - Dça pulmonar/cardíaca/renal crónicas
  - Diabetes
  - Tabagismo
  - >50 anos
  - Doença hemato-oncológica
  - Transplantados de órgãos

- ✓ Aumento de exposição a aerossóis contaminados: proximidade com a fonte e duração da exposição
  - Infecções esporádicas: trabalhos de canalização; canalizações antigas com interrupções de fluxo de água; doença de viajantes (hóteis, jacuzzis)
  - Surto: nosocomiais e na comunidade

Febre

Calafrios

Tosse

Cefaleias

Mialgias

Diarreia

Dor  
adominal

Confusão  
mental

Alterações  
renais

Alterações  
hepáticas

Infiltrado  
focal

Infiltrado  
difuso



Clinicamente não se distingue de outras etiologias de pneumonia bacteriana

Essencial considerar os factores de risco individuais  
e a exposição ambiental (história profissional, lazer)

Diagnóstico sempre microbiológico



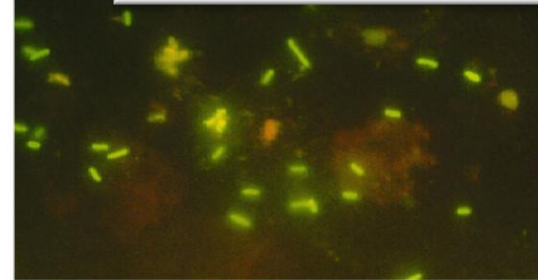
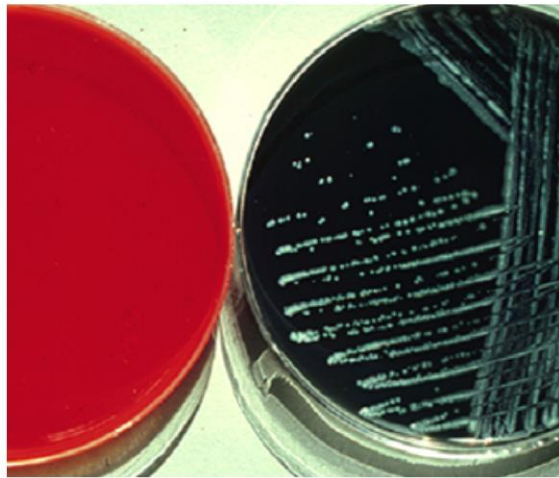
Doença por Legionella

Microbiologia e Epidemiologia

Clínica

M. Diagnóstico

Tratamento



- **Quem testar para Doença do Legionário?**

Pneumonia +

- falência de tratamento antibiótico ambulatorio
- necessidade de UCI
- associada a cuidados de saúde
- imunossupressão (sobretudo hemato-oncológicos e transplantados)
- história de viagem nas 2 semanas anteriores (hotéis, jacuzzis,...)
- surto de doença do legionário

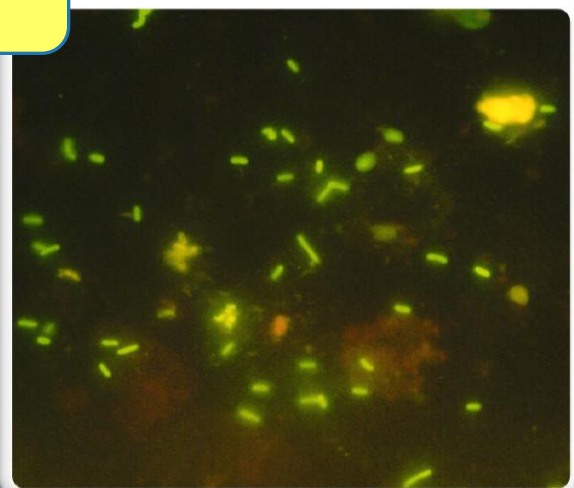
Amostras  
clínicas**Antígeno urinário**

Legionella pneumophila serogrupo 1  
Horas  
Não afectado por início de AB  
Sensibilidade 70-80% (gravidade)  
Especificidade >99%

**Serologia**

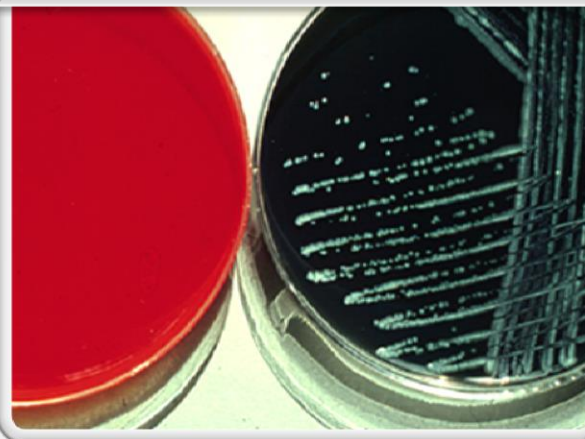
Emparelhamento de amostras (0 e 12 semanas)  
Sensibilidade 75%  
Especificidade 95%



Amostras  
clínicas**Imunofluorescência directa**

Produtos respiratórios  
Horas  
Não afectado por AB  
Sensibilidade 25-75%  
Especificidade >90%

Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA)  
Laboratório Nacional de Referência de Infecções respiratórias – Depto. Legionella

**Exame cultural**

*Gold standard*  
Secreções respiratórias  
3-5 (10) dias, meio selectivo  
Sensibilidade 10-80%  
Especificidade 100%

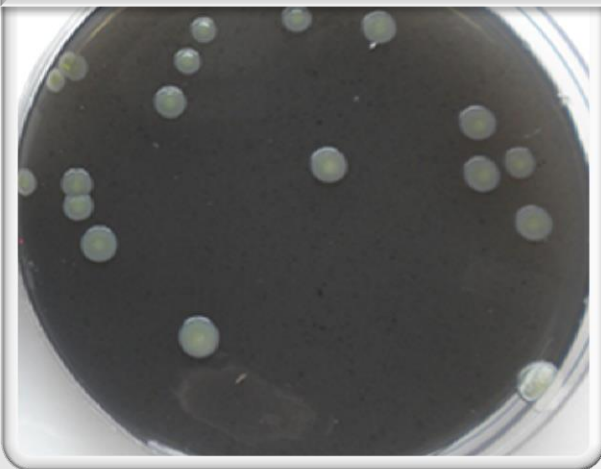
***Polymerase chain reaction (PCR)***

Caracterização genotípica de  
estirpes isoladas em cultura

+ Caracterização fenotípica  
por Imunofluorescência indirecta

Amostras  
ambientais

Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA)  
Laboratório de Microbiologia de Águas



**Exame cultural**

Amostras de água  
3-10 dias  
Meio cultural selectivo



***Polymerase chain reaction (PCR)***

Rastreio de amostras ambientais  
em caso de surto (5 h)  
Caracterização genotípica de  
estirpes isoladas em cultura



### Escolha da antibioterapia adequada:

- **Atividade intracelular** potente
- Penetração elevada nos tecidos pulmonares, macrófagos alveolares e leucócitos
- Preferência por acção **bactericida** >> bacteriostática
- Limitados efeitos adversos

O início da terapêutica deve ser o **mais precoce possível**, perante uma elevada suspeita clínica e epidemiológica

- Em contexto de surto, não aguardar por confirmação laboratorial
- Iniciar terapêutica com antibioterapia com cobertura para **agentes habituais de PAC e Legionella**
- Terapêuticas antibióticas inapropriadas têm mais frequentes agudizações, dor pleurítica e derrame pleural

A administração deve ser por via **intra-venosa** na fase inicial, passando a via oral após apirexia

- Mesmo na ausência de sintomas gastro-intestinais, pode haver um certo grau de disfunção da absorção intestinal

✓ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2013

Azitromicina 500 mg IV ou Levofloxacina 750 mg IV ou Moxifloxacina 400 mg IV (7-14 dias)

✓ Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition:

	Antibioterapia de 1ª linha	Duração (dias)	Antibioterapia de 2ª linha	Comentários
Sem critérios de gravidade, sem imunopressão, tratamento em ambulatório	Levofloxacina Azitromicina Ciprofloxacina, Moxifloxacina Claritromicina Eritromicina Doxiciclina	10-14 3-5 7-10  10-14		Avaliação de custo, toxicidade e disponibilidade
Doentes internados ou imunodeprimidos	Azitromicina 500 mg <b>Ou</b> Levofloxacina 500 mg  (IV inicial sempre)	7-10  10-14	Ciprofloxacina Moxifloxacina  Eritromicina e rifampicina	Imunocomprometidos sob eritro ou claritromicina, +/- rifampicina: > risco recidiva Rifampicina: > toxicidade na associação com AB não eritro ou doxi

Clin. Inf. Dis. 2005; 40(6):800

**Levofloxacin** (n=143) vs **macrólidos**  
(**claritromicina**) (n=65)

- Sem diferenças no grupo de gravidade ligeira a moderada
- Levofloxacin em monoterapia: menos “complicações” ( $p=0,02$ ) e menor duração do internamento ( $p=0,04$ )
- Rifampicina sem benefício

Clin. Inf. Dis. 2005; 40(6):740

**Levofloxacin** (n=40) vs **macrólidos**  
(**eritro ou claritromicina**) (n=80)

- Levofloxacin: menores tempos para apirexia ( $p<0.001$ ), para estabilidade clínica ( $p=0,002$ ) e de internamento ( $p=0,014$ )
- Sem diferenças relativamente a complicações ou mortalidade

Int J Tuberc Lung Dis 14(4): 495-499

**Levofloxacin** (n=16) vs **azitromicina**  
(n=13) e **claritromicina** (n=10)

- “Tendência” favorável a levofloxacin relativamente a tempo para estabilidade clínica e duração do internamento, embora diferença não estatisticamente significativa

Chest 2005; 128(3):1401

**Fluoroquinolonas** (LVFX n=50, OFX n=4)  
vs **macrólidos**  
(**eritromicina** n=33, **claritromicina** n=43)

- Estatisticamente favorável a levofloxacin relativamente a tempo para apirexia ( $p=0,0$ )
- Duração do internamento favorece levofloxacin, mas de forma não estatisticamente significativa ( $p=0,09$ )

### Quinolonas versus Macrólidos

- A maioria dos trabalhos compara levofloxacina com macrólidos mais antigos, com maiores efeitos adversos conhecidos e complicações, e não com azitromicina que é a recomendada atualmente
- Não foi provada inferioridade da azitromicina no único estudo existente
- A azitromicina tem, a seu favor, actividade anti-inflamatória própria da sua classe
- Há uma tendência que favorece a levofloxacina relativamente a tempo para estabilidade clínica e apirexia e duração de internamento
- A levofloxacina cobre, no seu espectro, agentes comuns de PAC e Legionella

## Terapêutica dupla e associações

- Não há evidência que suporte a utilização de terapêutica dupla com rifampicina (excepto *Reelo et al; Med Intensiva 2013; 37(5): 320-6* - claritromicina e rifampicina), e esta não é recomendada
- O racional actual não suporta a utilização de outros esquemas de antibioterapia dupla, porém:
  - Em doentes graves, com doença extra-pulmonar, a associação azitro + levofloxacina parece ser benéfica (modelos experimentais)
  - Adicionar azitromicina na falência terapêutica com levofloxacina pode ser eficaz (caso anedótico: *Botet et al; J Chemotherapy 2006;18:559-61*)



Obrigada

