

Doença do Legionário – revisão temática

Legionnaires' disease – a subject review

Ana Martins

Resumo

A Doença do Legionário foi inicialmente descrita durante um surto de pneumonia entre delegados de uma convenção da Legião Americana em 1976. O seu verdadeiro peso como agente patogénico só se tornou evidente anos mais tarde. À medida que se têm desenvolvido os métodos de diagnóstico e melhor conhecida a epidemiologia da infecção, a *Legionella* foi progressivamente reconhecida como importante causa de pneumonia adquirida na comunidade e nosocomial.

Palavras chave: *Legionella*, legionelose, nosocomial, pneumonia, profilaxia.

Abstract

Legionnaires' Disease was initially described during a cluster of pneumonia among delegates of an American Legion convention in 1976. Its true importance only became evident years later. As diagnostic tests evolved enabling a better understanding of this infection epidemiology, *Legionella* became progressively recognized as an important cause of community acquired as well as nosocomial pneumonia.

Key words: *Legionella*, legionellosis, nosocomial, pneumonia, prophylaxis.

INTRODUÇÃO HISTÓRICA

No Verão de 1976, 182 membros da Legião Americana desenvolveram uma infecção respiratória aguda de gravidade clínica variável, tendo falecido 29 pessoas. Os estudos epidemiológicos e microbiológicos decorreram durante 6 meses após o surto. A origem da doença permaneceu obscura dada a inexistência, na altura, de suporte laboratorial para investigações ambientais.¹

Em 4 dos casos fatais foi isolada mais tarde, em amostras de tecido pulmonar, uma bactéria, chamada de *Legionella pneumophila* (LP). Pela descrição clínica e epidemiológica, este mesmo agente foi retrospectivamente associado a outras epidemias de pneumonia,² como a ocorrida numa fábrica de embalar carne em Minnesota, em 1957,³ e no Hospital St. Elizabeth, em 1965.¹

E assim, a pneumonia a LP ficou historicamente ligada ao 58º Congresso Anual da Legião Americana que ocorreu no Hotel Bellevue-Stratford, em Filadélfia no ano de 1976.^{2, 4, 5}

Portugal integra o Grupo de Trabalho Europeu para o Estudo de Infecções por *Legionella* (conhecido pela sigla em língua inglesa - EWGLI), criado em 1986, e que tem como objectivo assegurar a vigilância da doença dos legionários na Europa.⁶ Em 1987 o EWGLI fundou o programa de Vigilância Europeia para a Doença do Legionários associada às viagens (EWGLINET).⁷

A LP pode causar duas doenças distintas: a Febre de Pontiac, doença febril de evolução benigna e autolimitada e a Doença do Legionário^{2,8,9} que iremos abordar nesta revisão.

MICROBIOLOGIA

A *Legionella* é um bacilo gram negativo, aeróbico, catalase positivo e fracamente oxidase positivo.

Não cresce anaerobicamente, nem em meios usuais, requerendo um meio tratado, denominado BCYEA (*buffered charcoal yeast extract agar*), para se conseguir o seu crescimento em aerobiose.²

A família Legionellaceae é composta por 42 espécies, constituindo 64 serogrupos.^{2,4} Menos de metade destas espécies causam doença em humanos.⁴ A LP é a mais patogénica das espécies, causando 90% dos casos de legionelose, seguida de *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii* e *L. longbeachae*.^{2,4,10}

Foram identificados mais de 14 serogrupos de LP, sendo o 1, 4 e 6 os principais causadores de doença no humano.^{2,4,10}

O serogrupo 1 é responsável por 80% dos casos

Unidade Fonseca Ferreira, Hospital São Bernardo,
Centro Hospitalar de Setúbal E.P.E.

Recebido para publicação a 08.01.08
Aceite para publicação a 30.09.08

de legionelose causados pela *LP*.^{2,5} Há diferença entre estirpes quanto ao grau de agressividade e um dos aspectos que confere maior agressividade é a presença de flagelo, o que permite aderência às células pulmonares.^{2,4}

O principal reservatório de *Legionella* no ambiente é a água. Podem infectar e replicar no interior de protozoários, como espécies de *Acanthamoeba* e *Hartmanella*, que são amibas encontradas em meios aquáticos naturais e artificiais.^{2,4} Estas amibas, além de reservatório, aumentam a resistência da *Legionella* em condições adversas, como, por exemplo, nos sistemas de água quente.³

Parasitam estas amibas, evitando a via endossômica e replicando-se no interior do fagossoma. Utilizam o mesmo mecanismo nos macrófagos e monocitos quando infectam os humanos.^{2,3}

RESERVATÓRIO

A *Legionella* pode encontrar-se em meios aquáticos naturais (lagos, rios) e artificiais (redes de abastecimentos de água, sistemas de ar condicionado e aparelhos de aerossóis).^{6,8}

O meio favorável ao crescimento deste microrganismo é um meio aquático estagnado, com temperatura entre os 25-42° C, com nutrientes e amibas capazes de suportar a replicação intracelular.^{2,6,9}

Podem colonizar tanques de armazenamento de água, canalizações, chuveiros, torres de arrefecimento de sistemas de ar condicionado, etc. Coloniza cerca de 1-30% dos sistemas habituais de água quente.⁹

Foi já isolada no solo uma espécie de *Legionella*, a *L. longbeachae*.^{8,9,11}

EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *Legionella spp* é uma causa importante de pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial, ocorrendo esporadicamente ou em surtos. Estima-se que seja uma das 2 principais causas de pneumonia da comunidade e é isolada em cerca de 40% das pneumonias nosocomiais. Apenas cerca de 2 a 10% dos casos são reportados.¹²

A incidência da Doença do Legionário depende de vários factores, como o grau de contaminação do reservatório, a susceptibilidade da população exposta e a intensidade da exposição.^{8,10} A todos estes factores, acresce-se a experiência do laboratório e a disponibilidade dos métodos complementares para que o diagnóstico seja estabelecido.¹⁰

A infecção por *LP* traduz-se, na grande maioria dos casos, num quadro de pneumonia, que pode ser adquirida na comunidade ou nosocomial.^{3,4}

Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)

A Doença do Legionário surge frequentemente em surtos localizados, como, por exemplo, em hotéis, edifícios de escritórios, cruzeiros, etc. Cerca de 2 a 15% dos casos são esporádicos.^{2,4,11} Certamente que o aperfeiçoamento técnico dos métodos de diagnóstico nos últimos anos tem contribuído para o facto de se considerar actualmente a *LP* como causa comum de PAC.³

Os doentes com Doença do Legionário adquirida na comunidade têm maior probabilidade de ter pneumonia grave, com maior atingimento de sinais vitais, maior infiltrado na radiografia do tórax ou necessidade de admissão numa unidade de cuidados intensivos.⁴

A taxa de incidência em Portugal em 2004 foi de 0.49 por 100 000 habitantes,¹³ o que reflecte, certamente, um grau elevado de subnotificação.¹²

Pneumonia nosocomial

A Doença do Legionário nosocomial está invariavelmente associada à contaminação da água do sistema de abastecimento.^{3,10} É vastamente subdiagnosticada, dado o baixo grau de suspeição e, como tal, a não solicitação de meios de cultura adequados. Está estimada ser causa de cerca de 40% das pneumonias nosocomiais.³

A epidemiologia da legionelose nosocomial alterou-se nos últimos anos. Enquanto na década de 1980 esteve associada a surtos em centros de cuidados terciários, actualmente predominam os casos esporádicos em meio hospitalar.⁴

A infecção em meio hospitalar está relacionada com a contaminação do sistema de abastecimento, mas não só. A incidência da infecção depende de vários factores complexos, nomeadamente a susceptibilidade dos doentes, a “virulência” da espécie de *Legionella*, os métodos de desinfecção dos aparelhos respiratórios, a concentração da bactéria na água e a frequência de testes adequados à detecção do agente entre doentes com pneumonia nosocomial.¹⁴ O risco de transmissão nosocomial depende em maior parte do número de fontes infectantes do que da concentração de *Legionella* (CFU/mL) nas amostras positivas.^{14, 15}

O diagnóstico rápido da Doença do Legionário em meio hospitalar pode poupar vidas. Não só pela associação do início precoce da antibioterapia com um melhor prognóstico, como também porque o diagnóstico de um caso deve despoletar medidas de detecção de fontes infectantes e a prevenção de novos casos.¹⁵

FACTORES DE RISCO

Os principais factores de risco para a Doença do Legionário são: idade superior a 50 anos, tabagismo, doença pulmonar crónica e imunossupressão.^{3,4,8,10,11} Outras patologias crónicas estão também associadas a maior risco de infecção, como diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, e neoplasias hematológicas.^{2,8,9} A cirurgia, principalmente a cirurgia de transplante, é um factor predisponente importante para a infecção nosocomial.^{3,4,10,11} A incidência sobre doentes infectados pelo VIH é baixa, mas a gravidade é maior.^{4,10} Tem havido um número crescente de crianças imunossuprimidas infectadas em meio hospitalar.¹⁰

TRANSMISSÃO

A *Legionella* não é transmitida de pessoa para pessoa, é sempre adquirida do ambiente.⁹ Quase todos os surtos reportados nos quais foi isolada uma fonte infectante se deveram à inalação de aerossóis contaminados.⁹ Assim sendo, a transmissão do microrganismo faz-se maioritariamente pela inalação ou microaspiração de aerossóis com água contaminada da rede de abastecimento como, por exemplo, dos aparelhos de aerossóis, das torres de arrefecimento de ar condicionado, chuveiros e dos “banhos turcos”^{2,4,5,9} e, em menor escala, pela aspiração ou contaminação directa de feridas.^{4,9}

Apresenta uma maior incidência nos meses quentes, provavelmente pela maior utilização dos aparelhos de ar condicionado.²

No que se refere à transmissão nosocomial, parece estar, também, associada à inalação de microgotas, através dos aparelhos de aerossóis e infecção directa de feridas.²

Ainda assim, e apesar de ser unânime a convicção da transmissão não se fazer de pessoa para pessoa, há opiniões que defendem o isolamento respiratório destes doentes.¹⁶

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Doença do Legionário manifesta-se por pneumonia progressiva e grave.⁹

O período de incubação é de 2 a 10 dias, seguido

de um quadro prodrómico com cerca de 10 dias, caracterizado por mal-estar inespecífico, com mialgias, cefaleia e febre;^{2,3,5,11} sinais indicadores de infecção das vias respiratórias superiores como, por exemplo, coriza, rinite ou odinofagia, são menos comuns na Doença do Legionário do que nas PAC por outros microrganismos.^{11,16}

A principal síndrome clínica é a pneumonia de amplo espectro de gravidade, desde um quadro ligeiro, somente com tosse e febrícula, até à insuficiência respiratória e falência multi-orgânica.^{3,4,11}

Inicia-se com sintomas inespecíficos, dos quais se destaca a febre, muitas vezes elevada, acima dos 40° C.^{2,4,5,11} A tosse é geralmente pouco produtiva, podendo tornar-se produtiva ao longo do curso da doença. Como outras manifestações, há a mencionar a toracalgia, ocasionalmente pleurítica, e as hemoptises.^{4,5,11} Também a sintomatologia gastrointestinal é proeminente, nomeadamente a diarreia, em 20-40% dos casos, náuseas e vômitos.^{2,4,5,11} Outra manifestação descrita é a bradicardia relativa.^{4,5,11} A legionelose extra-pulmonar é rara, podendo surgir sob a forma de sinusite, pancreatite, celulite, pielonefrite e peritonite. O órgão mais frequentemente afectado na forma extra-pulmonar é o coração, sob a forma de miocardite, pericardite, endocardite de prótese valvular e síndrome pos-cardiotomia.²⁻⁴

Num quarto dos doentes surgem alterações do sistema nervoso central. As alterações mais habituais são a confusão e desorientação, agitação, alucinações, obnubilação e, menos habitualmente, sinais focais ou neuropatia.¹⁶

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada a multiplicidade de manifestações clínicas, a Doença do Legionário faz diagnóstico diferencial com pneumonias causadas por outros agentes patogénicos, quer bacterianos, quer virais e fúngicos,^{2,5} e ainda com outro tipo de infecções, nomeadamente gastroenterite e meningite.⁵

MÉTODOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Habitualmente, há alterações inespecíficas dos exames laboratoriais, nomeadamente leucocitose com neutrofilia, elevação das transaminases, elevação da CPK e LDH, hiponatremia e hipofosfatemia, proteinúria e hematúria. Podem, ainda, haver alterações devidas às complicações da doença em si.^{2,3,5}

Os sinais radiológicos presentes na radiografia de

tórax são indistinguíveis dos característicos da pneumonia causada por outros agentes.^{2, 4,10} Entre o 1º e 3º dias de doença surgem infiltrados alveolares,^{2,4,10,11} mais frequentemente unilaterais e nos lobos inferiores. Um terço dos doentes têm derrame pleural.^{2,4,10} Nos imunossuprimidos podem surgir opacidades nodulares que expandem e cavitam. É comum haver progressão radiológica, apesar da antibioterapia adequada, e a regressão destes sinais surge após a melhoria clínica, com um intervalo de vários dias, só havendo resolução no espaço de 1 a 4 meses.^{2,4,10,11}

DIAGNÓSTICO

O método de diagnóstico definitivo para a Doença do Legionário é o isolamento em cultura de amostras biológicas (secreções brônquicas, lavado bronco-alveolar, líquido pleural, soro). A LP não cresce nos meios de cultura habituais e apenas em meios contendo carvão (BCYEA – *buffered charcoal yeast extract agar*), que deve ser solicitado ao laboratório.^{2-4, 8,10} Podem decorrer 3 a 5 dias até haver colónias visíveis. A sensibilidade deste método, para as secreções brônquicas, é de 80% e a especificidade de 100%.^{2,10} Verifica-se um aumento de sensibilidade quando se trata de cultura do lavado broncoalveolar e decréscimo para menos de 20% no soro.²

A coloração por Gram nas amostras de secreções brônquicas é suspeita de doença do Legionário quando evidenciam muitos leucócitos e poucos ou nenhuns microrganismos.^{2,10,11} Se visíveis, estes microrganismos são gram negativos fracamente corados.²

A imunofluorescência directa, utilizando anticorpos marcados, é um teste de diagnóstico rápido (2 a 4 h), com uma sensibilidade inferior à da cultura, dado requerer um número elevado de microrganismos para ser positiva.^{2,4,10} Parece haver superioridade na utilização de anticorpos monoclonais em oposição aos policlonais.^{2,4,8} Têm uma sensibilidade de 33-70% e especificidade de 96-99%.^{2,10} Com a antibioterapia adequada torna-se negativo em 4 a 6 dias. Há que ter atenção aos falsos positivos por reacção cruzada com outros microrganismos gram negativos.^{2,3,8}

O teste ao antigénio urinário da LP é um método rápido e barato que detecta, por rádio-imunoensaio ou ELISA, a presença de antigénios da LP na urina.^{2,4,10} Tem uma sensibilidade de 70% e especificidade de aproximadamente 100%. Pode aumentar-se a sensibilidade concentrando-se a urina.⁴ A maior desvantagem é que apenas detecta o serogrupo 1 da LP, muito

embora seja este serogrupo que causa a maioria dos casos de Doença do Legionário, cerca de 90%. Ao contrário da cultura, o teste do antigénio urinário da LP mantém-se positivo durante semanas, apesar do doente ter sido medicado com um curso de antibioterapia adequada.^{2,4,10}

Os testes serológicos são úteis em estudos epidemiológicos, mas não na prática clínica.^{2,4,11} O diagnóstico baseia-se no aumento para o quádruplo dos títulos de anticorpos, até valores iguais ou superiores a 128. São necessárias amostras em fase aguda e na convalescência, uma vez que a actividade humoral pode manter-se indetectável até 1 a 3 meses após o início da doença. Títulos isolados iguais ou superiores a 256 durante a convalescência são sugestivos de Doença do Legionário, mas não constituem diagnóstico.^{2,4,10} Alguns doentes apresentam apenas actividade IgM, pelo que se deve sempre solicitar doseamento de IgG e IgM.^{4,10} A sensibilidade para estes testes é de 46-60% e a especificidade é de 96-99%.^{2,10}

O método da *Polymerase-chain-reaction (PCR)* tem sido usado na detecção de *Legionella* em amostras de urina, soro e LBA. É um teste muito específico mas não é mais sensível que a cultura. A sua principal vantagem é a rapidez e a capacidade de detectar outras espécies além da LP.^{2,4,8,10}

Recomenda-se que, sendo a *Legionella* um agente patogénico tão frequente, todos os doentes internados por PAC sejam avaliados no sentido de detectar infecção por este microrganismo, até porque a Doença do Legionário se apresenta de forma muito inespecífica. Uma coloração por gram pode ser sugestiva e indicar a necessidade de realização de mais exames complementares. O ideal seria ter um teste rápido, como o é o teste do antigénio urinário, disponível em praticamente todos os laboratórios de microbiologia, mas mais sensível.⁴ O imperativo do diagnóstico é evidente também no casos da infecção nosocomial, não só ao nível individual, permitindo um início rápido de antibioterapia adequada, como também ao nível endémico, permitindo localizar um foco de infecção.¹⁵

De acordo com os métodos complementares de diagnóstico e para caracterização epidemiológica, os casos de Doença do Legionário são classificados com “caso confirmado” ou “caso provável”, de acordo com as definições da Direcção Geral de Saúde,¹⁷ sendo:

Caso confirmado o que tem um ou mais dos seguintes:

- Isolamento de *Legionella spp* a partir de culturas

de expectoração, secreções brônquicas, LBA, líquido pleural, biópsia pulmonar ou sangue.

- Subida de, no mínimo 4 vezes, o título de anticorpos para *LP* serogrupo 1, em duas amostras de sangue, colhidas com pelo menos 10 dias de intervalo (se-roconversão), pela técnica de imunofluorescência indirecta, com um segundo título de valor superior ou igual a 128.

- Detecção de antígeno de *LP* serogrupo 1 na urina.

Caso provável o que tem um ou mais dos seguintes:

- Subida de, no mínimo 4 vezes, o título de anticorpos para *LP spp* não *LP* serogrupo 1, em duas amostras de sangue, colhidas com pelo menos 10 dias de intervalo, pela técnica de imunofluorescência indirecta, com um segundo título de valor superior ou igual a 128.

- Título único de anticorpos superior ou igual a 256

- Detecção de antígeno específico de *Legionella spp* ou coloração com anticorpos monoclonais marcados por imunofluorescência.

- Detecção de ácido nucleico de *Legionella spp* pela técnica de *PCR*.

TERAPÊUTICA

Dada a frequência e possível gravidade da Doença do Legionário, está indicado incluir antibióticos que cubram a *LP* na terapêutica empírica da PAC. Esta indicação é também suportada por evidência do aumento da mortalidade associada ao atraso da antibioterapia adequada.^{2-4,8,10}

A maioria dos doentes com Doença do Legionário requerem hospitalização e início da terapêutica por via endovenosa.²

A eritromicina está ligada historicamente à Doença do Legionário, mas actualmente foi substituída pelos novos macrólidos e fluoroquinolonas, dada a sua superior actividade e penetração intracelular e no tecido pulmonar, constatada *in vitro*.^{2-4,10,11,18}

Outros antibióticos também eficazes são as tetraciclina e o cotrimoxazol.^{4,18}

Dos macrólidos, a azitromicina parece ser o mais eficaz.¹⁸ As fluoroquinolonas estão associadas a uma mais rápida melhoria clínica, mas não há dados que suportem uma redução na mortalidade.¹⁹ No *Quadro 1* estão descritos os antibióticos e doses recomendados.

Podem usar-se quinolonas e azitromicina em associação nos casos mais graves.¹⁸

A maioria dos doentes tem resposta clínica entre o 1º e o 4º dia de antibioterapia. A terapêutica deve fazer-se por via endovenosa até ao momento dessa

QUADRO 1

Antibioterapia recomendada

Azitromicina	500 mg* via oral ou ev cada 24h
Claritromicina	500 mg via oral ou ev cada 12h
Levofloxacina	500 mg* via oral ou ev cada 24h
Ciprofloxacina	400 mg via oral ou ev cada 8h ou 750 mg via oral ou ev cada 12h
Oxofloxacina	400 mg via oral ou ev cada 12h
Doxiciclina	100 mg* via oral ou ev cada 24h
Cotrimoxazol	960 mg via ev cada 8h ou 960 mg via oral cada 12h

*É recomendado que na primeira toma seja administrado o dobro da dosagem referida. Adaptado de Stout JE et al. Legionellosis. N Engl J Med 1997.

resposta clínica, altura em que se pode alterar a via para oral. O curso de antibioterapia deve ser de 10 a 14 dias^{2,3} ou de 5 a 10 dias no caso da azitromicina.^{3,4} Nos imunossuprimidos, doentes com doença de base, nomeadamente insuficientes renais e insuficientes cardíacos, ou com Doença do Legionário severa, estão recomendados os 21 dias de antibioterapia.^{2,3}

PREVENÇÃO

Dado o problema que a Doença do Legionário constitui para a saúde pública e a clara relação causa-efeito entre a colonização da água dos sistemas de abastecimento e a doença, foi emitido em 2001, pela Direcção Geral de Saúde e Direcção Geral do Turismo, um Guia Prático com procedimentos de controlo em empreendimentos turísticos.⁶ Neste guia são mencionadas orientações para a concepção, construção e manutenção de diferentes sistemas aquáticos. São concomitantemente dadas orientações no sentido da profilaxia.

Profilaxia primária

- Não utilizar materiais na construção dos sistemas que permitam a aderência dos microrganismos;
- Manter os sistemas limpos para que não se deposite sedimento e nutrientes;
- Evitar que a temperatura de água fria ultrapasse os 21° C e que os depósitos da água quente não desçam abaixo dos 60° C, e ainda que a água quente circulante se mantenha entre os 50 e os 55° C;
- Ter um programa de monitorização e inspecção a todos os equipamentos e sistemas;

- Estabelecer procedimentos de limpeza e desinfecção;
- Controlar a qualidade da água, realizando com regularidade a pesquisa de bactérias do género *Legionella* nos pontos mais sensíveis do sistema.

Profilaxia secundária

Há dois métodos disponíveis entre nós:

- Desinfecção química (geralmente associados aos sistemas de água fria);
- Tratamento térmico (geralmente associados aos sistemas de água quente).

A desinfecção química consiste na hipercloragem da água no reservatório atingindo um valor de cloro residual de 20 a 50 mg/L. Esta água é posteriormente recirculada em todo o sistema.

A desinfecção térmica consiste, normalmente, no aumento da temperatura dos termoacumuladores ou reservatórios de água quente para valores próximos dos 70° C e, ao mesmo tempo, fazer circular a água por todo o sistema.

Estão ainda descritos na literatura outros métodos de desinfecção, nomeadamente a radiação UV em focos localizados e a ionização de cobre-prata.²

PROGNÓSTICO E MORTALIDADE

O curso da doença sem instituição de terapêutica adequada é, habitualmente, o agravamento do quadro na primeira semana. Ainda assim, alguns doentes, com quadros menos graves, recuperam sem terapêutica, com um período de convalescença prolongado.¹⁶

Os factores relacionados com pior prognóstico são: idade avançada, sexo masculino, infecção nosocomial, insuficiência renal, neoplasia, imunossupressão e isolamento de LP do serogrupo 6.²⁰

A mortalidade é influenciada, não só pela anti-bioterapia, como também pela existência de doenças crónicas, com taxas de cerca de 80% nos doentes imunossuprimidos não tratados. No geral, a taxa de mortalidade é de 15-20%,^{16,21} chegando a exceder os 30% em surtos de infecção nosocomial.¹⁴ Entre 30 e 50% dos doentes requerem internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos.²¹ ■

Bibliografia

1. Winn WC et al. Legionnaires Disease: Historical Perspective. Clin Microbial Rev 1988; 1: 60-81.
2. Sullivan L MD et al. Legionellosis. www.emedicine.com/med/topic1273.htm
3. Schulz D et al. Doença dos Legionários: uma Revisão. RBAC 2005; 37 (4): 251-255.

4. Stout JE et al. Legionellosis. N Engl J Med 1997; 337 (10): 682-687.
5. Smeeck F MD et al. Legionnaires Disease. www.emedicine.com/emerg/topic295.htm
6. Ricketts KD et al. Legionnaires' Disease in Europe 2003-2004. Eurosurveillance 2005; 10: 256-259.
7. Fields BS et al. Legionella and Legionnaires' Disease : 25 years of investigation. Clin Micro Reviews 2002; 15: 506-526.
8. Louisiana Office of Public Health – Infectious Disease Epidemiology Section. Legionella Infections - Infectious Disease Control Manual 2004.
9. Vergis EN et al. Legionella as a cause of severe pneumonia. Seminars in respiratory and critical care medicine 2000; 21 (4): 295-304.
10. Direcção Geral de Saúde e Direcção Geral do Turismo. Doença dos Legionários – procedimentos de controlo nos empreendimentos turísticos 2001.
11. H Akbas E MD et al. Legionnaires' disease and pneumonia – beware the temptation to underestimate this “exotic” cause of infection. Postgraduate Medicine 2001; 109 (5): 135-147.
12. Sabrià M et al. Legionnaires' Disease: Update on Epidemiology and Management Options. American Journal of Respiratory Medicine 2003; 2 (3): 235-243.
13. Pina APB e Silva FC. www.saudepublica.web.pt/04-PrevencaoDoenca/DTDOmanual/inf.legendlose.htm
14. Kool JL MD et al. Hospital characteristics associated with colonization of water systems by Legionella and risk of nosocomial Legionnaires' disease: a cohort study of 15 hospitals Infect Cont Hosp Epid 1999; 20:798 - 805.
15. Stout JE et al. Hospital-acquired Legionnaires' disease: new developments. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 337-341.
16. H Edelstein PH et al. Legionnaires' disease. A review. Chest 1984;85;114-120.
17. Direcção Geral de Saúde. Programa de vigilância epidemiológica integrada da Doença dos Legionários: Investigação Epidemiológica 2004.
18. Dedicoat M et al. The treatment of Legionnaires' disease. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999; 43; 747-752.
19. Sabrià M MD et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires' disease. Chest 2005; 128 (3); 1401-1405.
20. Marston BJ et al. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. Archives of Internal Medicine 1994; 154: 2417-2422.
21. Lettinga KD et al. Legionnaires' Disease at a Dutch Flower Show: Prognostic Factors and Impact of Therapy. Emerging Infectious Diseases 2002; 8 (12): 1448-1454.