

# Leptospirose

*Aline Durão de Andrade Pequeno*<sup>1</sup>

*Camila Piola Bilheiro*<sup>1</sup>

*Gabriel Alves Freitas*<sup>2</sup>

*Giulia Simões Magalhães Peçanha Camilo*<sup>3</sup>

*Larissa Toledo de Lima Duarte Souza*<sup>3</sup>

*Leticia Simões Prado*<sup>4</sup>

*Mariana Silva de Moraes*<sup>5</sup>

*Prof. Marco Antonio Alves Azizi*<sup>6</sup>

**Resumo:** A leptospirose é uma zoonose de grande importância social e econômica por seus elevados índices de incidência, sua alta letalidade e o alto custo hospitalar. É considerada uma doença infecciosa bacteriana de distribuição mundial, cujo agente etiológico é uma espiroqueta do gênero *Leptospira* com mais de 200 sorotipos já identificados. Os principais reservatórios são os roedores da espécie *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato de telhão ou rato preto) e *Mus musculus* (camundongo ou catita). Em seres humanos, a infecção ocorre principalmente por meio do contato indireto a partir da exposição à água e solo contaminados com a urina de um animal carreador infectado. A presente doença apresenta manifestações clínicas variáveis, que podem ser divididas nas fases: precoce (leptospirose) e tardia (imune). Devido ao amplo espectro clínico, o diagnóstico diferencial com outras patologias, em especial na fase inicial da doença, pode ser dificultado. Por essa razão, é importante obter dos casos suspeitos uma história sobre exposição epidemiológica de risco que possa auxiliar o diagnóstico clínico da leptospirose. Sendo assim, este artigo tem por objetivo fazer uma breve revisão de literatura sobre a

---

<sup>1</sup> Aluna do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

<sup>2</sup> Aluno do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques. <sup>3</sup> Aluna do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

<sup>3</sup> Aluna do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

<sup>4</sup> Aluna do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

<sup>5</sup> Aluna do 3º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

<sup>6</sup> Professor do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

doença em questão. Além disso, tendo em vista a relevância dessa patologia no contexto epidemiológico brasileiro, há o relato de caso clínico de um paciente em tratamento para leptospirose no Hospital Municipal Ronaldo Gazolla.

**Abstract:** Leptospirosis is a zoonosis of great social and economic importance due to its high incidence rates, its high lethality and high hospital costs. It is considered a bacterial infectious disease of worldwide distribution, whose etiologic agent is a spirochete of the genus *Leptospira* with more than 200 serotypes already identified. The main reservoirs are the rodents of the species *Rattus norvegicus* (rat or sewer rat), *Rattus rattus* (black rat or rat) and *Mus musculus* (mouse or quantum). In humans, the infection occurs primarily through indirect contact from exposure to water and soil contaminated with the urine of an infected carrier animal. The present disease presents variable clinical manifestations, that can be divided in the phases: precocious (leptospiremic) and late (immune). Due to the broad clinical spectrum, the differential diagnosis with other pathologies, especially in the initial phase of the disease, can be difficult. For this reason, it is important to obtain from the suspected cases a history of epidemiological exposition of risk that may help the clinical diagnosis of leptospirosis. Thus, this article aims to make a brief review of the literature on the disease in question. In addition, considering the relevance of this pathology in the Brazilian epidemiological context, there is the clinical case report of a patient under treatment for leptospirosis at the Municipal Hospital Ronaldo Gazolla

## **Introdução**

A leptospirose é uma doença infecciosa bacteriana de distribuição mundial (BHARTI,2003), com quadro clínico que pode variar desde infecções assintomáticas até formas graves. Quando a forma da doença é branda, comumente é diagnosticada como síndrome gripal, virose, influenza ou dengue, pela semelhança dos sintomas. Porém, tratase de uma zoonose de grande importância social e econômica: por

seus elevados índices de incidência, sua alta letalidade e o alto custo hospitalar (BRASIL, 2009).

O agente etiológico é uma espiroqueta aeróbica do gênero *Leptospira* com mais de 200 sorovares (sorotipos) já identificados. O sorovar pode determinar as diversas formas de apresentação clínica no homem. No Brasil, os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Copenhagueni* são, com frequência, relacionados aos casos mais graves (BRASIL, 2014; CHAIBLICH, 2017).

A partir da análise epidemiológica, consideram-se como principais reservatórios de leptospirosas na natureza os roedores sinantrópicos, dos quais se destaca o rato de esgoto (*Rattus norvegicus*). A infecção humana por leptospirosas depende do contato direto da pele ou mucosas com coleções de água nas quais se encontra urina de animais com rins infectados (SEGURADO, 2016).

Anteriormente, a leptospirose era vista como uma doença que ocorria eventualmente em áreas rurais. Na atualidade, é uma doença também considerada de áreas urbanas, principalmente nas localidades que houve crescimento desordenado e com precariedade nos serviços de saneamentos. Isso facilita a proliferação de ratos e aumenta a possibilidade de contato humano com água ou lama contaminadas em enchentes. (ALEIXO; SANT'ANNA NETO, 2010; SEGURADO, 2016).

A média anual de casos confirmados nos últimos 10 anos é de 3.600 casos no Brasil, em sua maioria nas regiões Sudeste e Sul. Nesse mesmo período, foram registrados 375 óbitos em média, a cada ano (BRASIL, 2014). O Rio de Janeiro, entre 1985 e 2005, esteve entre os estados com maior incidência de leptospirose (CHAIBLICH, 2017).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre a Leptospirose e a seguir relatar o caso clínico de um portador da mesma em tratamento no Hospital Municipal Ronaldo Gazolla.

## **Etiologia**

Morfologicamente, o gênero *Leptospira* é composto por organismos flexíveis, helicoidais, com extensão longitudinal de 6 a 20 micrômetros, extensão transversal de 0,1 micrômetro, com uma ou ambas as extremidades em forma de gancho, que podem ser visualizadas em microscopia de campo escuro e não são coradas com corantes convencionais. Bactérias deste gênero possuem dois flagelos subterminais, um em cada extremidade. São microorganismos aeróbicos e utilizam sais de amônia como fonte de nitrogênio e ácidos graxos não saturados como fonte de carbono (FAINE *et al.*, 1999).

Este gênero possui duas espécies, segundo a classificação taxonômica clássica: *L. interrogans*, que compreende todas as leptospirosas patogênicas, e *L. biflexa*, que corresponde às leptospirosas saprófitas isoladas no ambiente. Ambas são divididas em diversas sorovariiedades (sorovares), que estão agrupadas em sorogrupos antigenicamente semelhantes (Vasconcellos, 2000; Levett, 2001; OLIVEIRA, 2009).

Os principais reservatórios são os roedores das espécies *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato de telhado ou rato preto) e *Mus musculus* (camundongo ou catita). Esses animais não desenvolvem a doença quando infectados e albergam a leptospira nos rins, eliminando-a viva no meio ambiente. O *Rattus norvegicus* é o principal portador do sorovar *Icterohaemorrhagiae*, um dos mais patogênicos para o homem (BRASIL, 2014).

## **Epidemiologia**

Com a urbanização e industrialização do Brasil a partir da década de 1950, houve o surgimento de áreas nas cidades onde a infraestrutura habitacional era precária. A expansão desordenada das cidades brasileiras, gerou um processo de urbanização descontrolada que culminou com a ocorrência da chamada “tragédia urbana brasileira” (MARICATO, 2000). Esta

situação é caracterizada pela presença de condições favoráveis a desastres naturais, como enchentes, desmoronamentos, bem como pela degradação ambiental, poluição dos recursos hídricos e do ar, impermeabilização da superfície do solo, desmatamento, congestionamento, violência e o surgimento de epidemias.

Além disso, neste tipo de localidade, é comum não haver rede de esgoto ou coleta de lixo, sendo também comum que as pessoas residentes nestas áreas executem atividades como a reciclagem, que contribuem para o acúmulo de objetos, como a reciclagem, favorecendo o surgimento de roedores. A associação de todos esses fatores torna o ambiente favorável para a ocorrência de casos de leptospirose, pois o contato estreito de humanos com ambientes contaminados aumenta a probabilidade da ocorrência da infecção (PAPLOSKI, 2013).

No Brasil, a Leptospirose é uma doença endêmica, mas a situação pode ser agravada em períodos chuvosos com a ocorrência de inundações, tornando-se uma doença epidêmica (BRASIL, 2009).

## **Patogenia**

A *Leptospira* infecta os indivíduos quando há o contato entre micro-lesões ou abrasões na pele e o ambiente contaminado. Após a infecção, inicia a fase de incubação, que dura de dois a vinte dias (LEVETT, 2001), onde ocorre a bacteremia.

Durante a fase aguda da doença, o endotélio dos vasos capilares é afetado, levando à isquemia localizada nos mais diversos órgãos, podendo causar necrose tubular renal, dano hepatocelular, meningite, miosite e placentite (FAINE *et al.*, 1999). A produção de endotoxinas também já foi demonstrada como possível causa das lesões nos vasos sanguíneos (DE-SOUZA; LEVETT, 2001).

A ocorrência de lesões, causadas por efeito isquêmico, ação de endotoxinas ou por deposição de complexos imunes, podem ocorrer com diferentes níveis de gravidade, podendo desta forma acarretar hemorragias, icterícia, plaquetopenia, insuficiência renal e as demais manifestações clínicas da leptospirose.

Ao término da fase aguda da doença começa o desenvolvimento da fase imune, onde desaparecem os sintomas iniciais e surgem os anticorpos, coincidindo com o desaparecimento da bactéria da corrente sanguínea (LEVETT, 2001). Após o desaparecimento da bacteremia, pode ocorrer colonização renal persistente com eliminação intermitente de bactérias em animais (FARIA *et al.*, 2008) e em seres humanos infectados (CHOW *et al.*, 2012), embora a importância deste último na manutenção do ciclo epidemiológico da doença seja presumivelmente desprezível.

## **Transmissão**

A transmissão direta ocorre quando fluidos corporais contendo *Leptospira* passam diretamente de um hospedeiro infectado para um hospedeiro susceptível (FAINE *et al.*, 1999). Formas de transmissão diretas já documentadas envolvem transmissão congênita (PESCADOR *et al.*, 2004; SHARMA *et al.*, 2011) e contato sexual com um hospedeiro infectado (CASTRO *et al.*, 2009), sendo estas formas de transmissão reportadas principalmente em animais. Em seres humanos, a principal forma de transmissão direta da doença envolve a manipulação de animais infectados, sendo comum o relato de infecções em veterinários ou funcionários de abatedouros (BENSCHOP *et al.*, 2009).

A infecção para seres humanos é acidental e ocorre através principalmente do contato indireto através da exposição a água e solo contaminados com a urina de um animal carreador infectado (Figura 1) (KO *et al.*, 2009). Diversas situações que levam ao contato da bactéria com o ser humano já foram descritas, como por exemplo, contato com áreas alagadas (JOHNSON *et al.*, 2004; STORCK *et al.*, 2007), eventos de turismo de aventura com travessia de lagos ou rios

(SEJVAR *et al.*, 2003; BROCKMANN *et al.*, 2010; RADL *et al.*, 2011), manobras militares em corpos aquáticos próximas a criações animais (HADAD *et al.*, 2006) e o trabalho com água contaminada em ambientes urbanos com pouca infraestrutura (TIWARI, 2008).

Alguns casos de leptospirose humana registrados estão relacionados à habitação em áreas consideradas inadequadas, com pouca infraestrutura básica (MACIEL *et al.*, 2008; REIS *et al.*, 2008; KO *et al.*, 2009). Essas áreas favorecem o acúmulo de dejetos e resíduos que atraem a população de roedores, contaminando o ambiente e aumentando a probabilidade de ocorrerem infecções em seres humanos.

## **Sinais e Sintomas**

O período de incubação da doença varia de 1 a 30 dias, sendo mais frequente entre 5 e 14 dias. A doença apresenta manifestações clínicas variáveis, desde formas assintomáticas e oligossintomáticas até quadros clínicos graves associados a manifestações fulminantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Didaticamente, as apresentações clínicas da leptospirose foram divididas dentro das fases evolutivas da doença: a fase precoce (leptospirêmica) e a fase tardia (fase imune). A fase precoce da doença é caracterizada pela instalação abrupta de febre, comumente acompanhada de cefaleia e mialgia e, frequentemente, não pode ser diferenciada de outras causas de doenças febris agudas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em aproximadamente 15% dos pacientes, a leptospirose progride para a fase tardia da doença, que está associada a manifestações graves e potencialmente letais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### **a. FASE PRECOCE**

Embora a fase precoce da doença corresponda à maior parte das formas clínicas (90%), a menor parte dos casos é identificada e, conseqüentemente, notificada nesta fase da doença, devido às dificuldades inerentes ao diagnóstico clínico e à confirmação laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A doença se manifesta com início súbito de febre, cefaleia, mialgia, anorexia, náuseas e vômitos. Podem ocorrer diarreia, artralgia, hiperemia ou hemorragia conjuntival, fotofobia, dor ocular e tosse. Exantema ocorre em 10-20% dos pacientes e apresenta componentes de eritema macular, papular, urticariforme ou purpúrico, distribuídos no tronco ou região pré-tibial. Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia podem ocorrer, mas são achados menos comuns (<20%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Essa fase tende a ser autolimitada e regride em três a sete dias sem deixar sequelas. Isso porque o hospedeiro é capaz de combater a bacteremia com formação de resposta imune humoral. As manifestações clínicas de uma infecção autolimitada variam desde inexistentes (infecções subclínicas) até leves ou oligossintomáticas (cefaleia, prostração) e não requerem atendimento médico (BRASIL, 2009).

A leptospirose é frequentemente diagnosticada como “síndrome gripal”, “virose” ou outras doenças que ocorrem na mesma época, como dengue ou influenza. Por isso, é importante notar a existência de alguns sinais e sintomas que podem ajudar a diferenciar a fase precoce da leptospirose de outras causas de doenças febris agudas. Sufusão conjuntival é um achado característico da leptospirose e é observado em cerca de 30% dos pacientes. Esse sinal aparece no final da fase precoce da doença e é caracterizado por hiperemia e edema da conjuntiva ao longo das fissuras palpebrais. Com a progressão da doença, os pacientes também podem desenvolver petéquias e hemorragias conjuntivais. Geralmente, a leptospirose é associada a intensa mialgia, principalmente em região lombar e nas panturrilhas. Entretanto, nenhum desses sinais clínicos da

fase precoce da doença é suficientemente sensível ou específico na diferenciação da leptospirose de outras causas de febre aguda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Por essas razões, é importante obter dos casos suspeitos uma história sobre exposição epidemiológica de risco que possa auxiliar o diagnóstico clínico da leptospirose. Uma história de exposição direta ou indireta a coleções hídricas (incluindo água e lama de enchentes), urina de animais infectados ou outros materiais passíveis de contaminação, além de pacientes provindos de área de risco da doença, podem alertar o clínico para a suspeita de leptospirose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

#### **b. FASE TARDIA**

Em 10% a 15% dos pacientes com leptospirose ocorre a evolução para manifestações clínicas graves, que tipicamente se iniciam após a primeira semana de doença, mas que podem ocorrer mais cedo, especialmente em pacientes com apresentações fulminantes. A manifestação clássica da leptospirose grave é a síndrome de Weil, caracterizada pela tríade de icterícia, insuficiência renal e hemorragias, mais comumente pulmonar. Entretanto, essas manifestações podem se apresentar concomitantemente ou isoladamente na fase tardia da doença. A síndrome de hemorragia pulmonar é caracterizada por lesão pulmonar aguda e sangramento pulmonar maciço e vem sendo cada vez mais reconhecida no Brasil como uma manifestação distinta e importante da leptospirose na fase tardia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A icterícia é considerada um sinal característico e, tipicamente, apresenta uma tonalidade alaranjada muito intensa (icterícia rubínica), em geral aparecendo entre o 3º e o 7º dia da doença. A presença de icterícia é frequentemente usada para auxiliar no diagnóstico da leptospirose, sendo um preditor de pior prognóstico devido a sua associação com a síndrome de Weil. No entanto, é importante notar que manifestações graves da leptospirose, como a hemorragia pulmonar e a insuficiência renal, podem ocorrer em pacientes anictéricos. Portanto, os médicos não devem se basear unicamente na presença de icterícia para identificar pacientes com leptospirose ou com risco de complicações graves da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O comprometimento pulmonar da leptospirose apresenta-se com tosse seca, dispneia, expectoração hemoptoica e, ocasionalmente, dor torácica e cianose. A hemoptise franca denota extrema gravidade e pode ocorrer de forma súbita, levando a insuficiência respiratória (síndrome da hemorragia pulmonar aguda e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda – SARA) e ao óbito. Por outro lado, na maioria dos pacientes a hemorragia pulmonar maciça não é identificada até que uma radiografia de tórax seja realizada ou que o paciente seja submetido a intubação orotraqueal. Assim, os médicos devem manter uma suspeição para a forma pulmonar grave da leptospirose em pacientes que apresentem febre e sinais de insuficiência respiratória, independentemente da presença de hemoptise. Além disso, a leptospirose pode causar Síndrome da angústia respiratória aguda, mesmo sem sangramento pulmonar presente. A leptospirose pode causar outros tipos de diátese hemorrágica, frequentemente associados a trombocitopenia. Além de sangramento nos pulmões, os fenômenos hemorrágicos podem ocorrer na pele (petéquias, equimoses e sangramento nos locais de venopunção), nas conjuntivas e em outras mucosas ou órgãos internos, inclusive no sistema nervoso central (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A insuficiência renal aguda é uma importante complicação da fase tardia da leptospirose e ocorre em 16% a 40% dos pacientes. A leptospirose causa uma forma peculiar de insuficiência renal aguda, caracterizada geralmente por ser não oligúrica e hipocalêmica devido a inibição de reabsorção de sódio nos túbulos renais proximais, aumento no aporte distal de sódio e consequente perda de potássio. Durante esse estágio inicial, o débito urinário é normal ou elevado, os níveis séricos de creatinina e ureia aumentam e o paciente pode desenvolver hipocalemia moderada a grave. Com a perda progressiva do volume intravascular, os pacientes desenvolvem insuficiência

renal oligúrica devido a azotemia pré-renal. Nesse estágio, os níveis de potássio começam a subir para valores normais ou elevados. Devido à perda contínua de volume, os pacientes podem desenvolver necrose tubular aguda e não irão responder a reposição intravascular de fluidos, necessitando de início imediato de diálise para tratamento da insuficiência renal aguda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Outras manifestações frequentes na forma grave da leptospirose são: miocardite, acompanhada ou não de choque e arritmias agravadas por distúrbios eletrolíticos; pancreatite; anemia e distúrbios neurológicos como confusão, delírio, alucinações e sinais de irritação meníngea. A leptospirose é causa relativamente frequente de meningite asséptica. Com menor frequência ocorrem: encefalite, paralisias focais, espasticidade, nistagmo, convulsões, distúrbios visuais de origem central, neurite periférica, paralisia de nervos cranianos, radiculite, síndrome de Guillain-Barre e mielite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da leptospirose pode ser dividido em duas etapas. A primeira sendo composta por exames inespecíficos, e a segunda, compreendendo os exames específicos que buscam encontrar a leptospira de forma direta ou indireta, confirmando o diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### **EXAMES INESPECÍFICOS**

Os seguintes exames deverão ser solicitados, inicialmente, numa rotina de suspeita clínica de leptospirose, com o objetivo de ajudar na diferenciação de outras doenças e avaliação da gravidade do caso: hemograma e bioquímica (ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina e CPK, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>).

Se necessário, também devem ser solicitados: radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e gasometria arterial. Nas fases iniciais da doença, as alterações laboratoriais podem ser inespecíficas, porém o leucograma pode ser útil, principalmente após o 3º dia de início dos sintomas, em diferenciar leptospirose de infecções virais agudas quando a leucometria se apresentar normal ou aumentada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As alterações mais comuns nos exames laboratoriais, especialmente na fase tardia da doença são: • elevação das bilirrubinas totais com predomínio da fração direta, podendo atingir níveis elevados • plaquetopenia • leucocitose, neutrofilia e desvio à esquerda • gasometria arterial, mostrando acidose metabólica e hipoxemia • aumento de ureia e creatinina • potássio sérico normal ou diminuído, mesmo na vigência de insuficiência renal aguda (potássio elevado pode ser visto ocasionalmente e, neste caso, indica pior prognóstico) • creatinoquinase (CPK) elevada • transaminases normais ou com aumento de três a cinco vezes o valor da referência (geralmente não ultrapassam a 500 UI/dl), podendo a TGO (AST) estar mais elevada que a TGP (ALT)

- anemia normocrômica (a observação de queda nos níveis de Hb e Ht durante exames seriados sem exteriorização de sangramentos pode ser indício precoce de sangramento pulmonar)
- fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (Gama GT) normais ou elevadas
- atividade de protrombina (AP) diminuída ou tempo de protrombina (TP) aumentado ou normal
- baixa densidade urinária, proteinúria, hematúria microscópica e leucocitúria são frequentes no exame sumário de urina
- líquido com pleocitose linfomonocitária ou neutrofílica moderada (abaixo de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, comum na segunda semana da doença, mesmo com ausência clínica da evidencia de envolvimento meníngeo); pode haver predomínio de neutrófilos, gerando confusão com meningite bacteriana inespecífica
- radiografia de tórax – infiltrado alveolar ou lobar, bilateral ou unilateral, congestão e SARA
- eletrocardiograma – fibrilação atrial, bloqueio átrio ventricular e alteração da depolarização Ventricular

## Exames Específicos

Em relação aos exames específicos, os métodos sorológicos são eleitos para o melhor diagnóstico da leptospirose. Os mais utilizados são os testes: ELISA-IgM e a microaglutinação (MAT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O Teste de Aglutinação Microscópica (MAT) é o teste padrão ouro recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para o diagnóstico de infecção por *Leptospira*. Baseia-se na identificação por microscopia de campo escuro da aglutinação do soro do paciente com antígenos de leptospira (BABUDIARI, 1961).

Após a incubação, a mistura soro-antígeno é examinada microscopicamente para observação de aglutinação. Uma reação é considerada positiva quando menos de 50% das leptospirosas estão livres, em comparação a um controle apenas com antígenos vivos. Essa técnica, detecta tanto anticorpos da classe IgM quanto IgG (FAINE, 1999), é específica porque os antígenos de superfície que reagem durante a aglutinação não são compartilhados com outros microorganismos. Outra vantagem deste teste é a capacidade de presumir o sorogrupo envolvido na infecção a partir do sorogrupo que sofreu máxima aglutinação com o soro testado.

Devido à complexidade do MAT, testes rápidos e com base em ELISA foram desenvolvidos. Tanto o ELISA quanto os testes rápidos têm como finalidade permitir um diagnóstico mais precoce de forma a antecipar a introdução de tratamento com terapia específica (ADLER *et al.*, 1980). Além disso, o ELISA é um teste de fácil execução e permite detectar anticorpos mais precocemente que o MAT (AHMAD *et al.*, 2005; LEVETT *et al.*, 2001, MCBRIDE *et al.*, 2007, TANSUPHASIRI *et al.*, 2005).

A principal diferença entre os ELISAs empregados no diagnóstico da leptospirose é o antígeno utilizado na etapa de sensibilização das placas teste. Esses antígenos podem ser extratos bruto de diferentes sorovares ou de apenas um único sorovar, incluindo-se cepas patogênicas e não patogênicas (CUMBERLAND *et al.*, 1999; LEVETT *et al.*, 2001; WHITTINGTON, 1998; LEVETT *et al.*, 2001; EFFLER *et al.*, 2002). A utilização de cepas não patogênicas como antígeno visa diminuir os riscos de contaminação acidental para o operador. A principal desvantagem desses testes são a baixa especificidade e reprodutibilidade (BLACKSELL *et al.*, 2006).

A IgM ELISA às vezes pode tornar-se positivo um pouco mais cedo do que o MAT, mas pode haver resultados tanto falsos positivos, como falsos negativos, não dando nenhuma indicação do sorotipo infectante, ou dados epidemiológicos potencialmente importantes. Não são confiáveis, e não se deve considerar isoladamente, os resultados do teste de ELISA. Além disso, a OMS recomenda a confirmação pelo MAT de todos os soros que derem resultados de PCR-positivo (Sociedade internacional de Leptospirose - ILS).

Existem ainda outros métodos diagnósticos como: Exame direto: Baseia-se na visualização das leptospirosas através de microscopia em campo escuro. Deve, portanto, ser realizada no sangue e no líquido na primeira semana de doença ou na urina a partir da segunda semana de doença. Possui baixa sensibilidade e especificidade, além de ser pouco disponível. • Cultura: A cultura do sangue, líquido ou urina é realizada em meio de Fletcher ou Stuart. Além de possuir baixa sensibilidade, é lenta, levando até 1 mês para o resultado, estando disponível apenas em laboratórios de referência.

- PCR: Consiste na amplificação e identificação do DNA da leptospira. Proporciona o diagnóstico precoce, ainda na fase leptospirêmica, antes do aparecimento dos anticorpos, com sensibilidade superior à cultura. Possui, portanto, grande valor nos casos fulminantes quando o óbito ocorre antes da soroconversão. É um exame caro e pouco disponível, além de não identificar sorovar, prejudicando estudos epidemiológicos.

## Diagnóstico Diferencial

Considerando-se que a leptospirose tem amplo espectro clínico, os principais diagnósticos diferenciais são:

- a) Fase precoce: dengue, influenza (síndrome gripal), malária, riquetsioses, doença de Chagas aguda, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).
- b) Fase tardia: hepatites virais agudas, dengue hemorrágico, hantavirose, febre amarela, malária grave, febre tifoide, endocardite, riquetsioses, doença de Chagas aguda, pneumonias, pielonefrite aguda, apendicite aguda, sepse, meningites, colangite, colecistite aguda, coledocolitíase, esteatose aguda da gravidez, síndrome hepatorenal, síndrome hemolítico-urêmica, outras vasculites incluindo lúpus eritematoso sistêmico, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

## Tratamento

O tratamento é baseado em antibioticoterapia, medidas de suporte e, quando necessário, internação em unidade de terapia intensiva e apoio ventilatório (MACHRY *et al.*, 2010)

A antibioticoterapia está indicada em qualquer período da doença, mas sua eficácia parece ser maior na primeira semana do início dos sintomas. A reação de Jarisch-Herxheimer, embora seja relatada em pacientes com leptospirose, é uma condição rara que não deve inibir o uso de antibióticos. É caracterizada por início súbito de febre, calafrios, cefaleia, mialgia, exacerbação de exantemas e algumas vezes choque refratário a volume, decorrente da grande quantidade de endotoxinas liberada pela morte de bactérias espiroquetas após o início da antibioticoterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### FASE PRECOCE

#### a. Amoxicilina

3. Adultos: 500 mg VO 8/8h por 5 a 7 dias
4. Crianças: 50mg/kg/dia VO, divididos por 6-8h por 5 a 7 dias ou

#### b. Doxiciclina – 100 mg VO 12/12h, por 5 a 7 dias

É importante ressaltar que a Doxiciclina não deve ser utilizada em crianças menores de 9 anos, mulheres grávidas e em pacientes portadores de nefropatias ou hepatopatias. A azitromicina ou claritromicina são alternativas para pacientes com contraindicação para uso de amoxicilina e doxiciclina. Embora o uso de macrolídeos ainda não tenha sido avaliação em testes clínicos, sua eficácia já foi demonstrada em trabalhos experimentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### FASE TARDIA

a. Adultos • Penicilina G Cristalina: 1.5 milhões UI, IV de 6/6 horas ou • Ampicilina: 1g IV 6/6h ou • Ceftriaxona: 1 a 2 g IV 24/24h ou • Cefotaxima 1g IV 6/6h.

b. Crianças • Penicilina cristalina: 50 a 100.000 U/kg/dia IV, em 4 ou 6 doses ou • Ampicilina: 50-100mg/kg/dia IV dividido em 4 doses ou • Ceftriaxona: 80 a 100mg/kg/dia em uma ou duas doses ou • Cefotaxima: 50 a 100mg/kg/dia em duas a quatro doses

A duração do tratamento com antibióticos intravenosos é de pelo menos sete dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Além da antibioticoterapia, é feita uma conduta terapêutica de suporte que devem ser iniciadas precocemente com o objetivo de se evitar complicações e óbito. Na fase precoce o paciente deve fazer repouso com uso de sintomáticos (evitando-se o uso de aspirina), hidratação

adequada, coleta de exames para diagnóstico específico, retornos periódicos entre 24 a 72 horas para acompanhamento clínico ou em caso de aparecimento de sinais de alerta ou piora dos sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Na fase tardia, pode se fazer um manejo respiratório, fazendo gasometria sempre que possível; manejo sistêmico, observando o nível de hidratação do paciente; manejo renal, monitorizando a diurese e os níveis séricos de ureia e creatinina; manejo da hemorragia e manejo cardíaco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A depender da fase da doença, a utilização de antibióticos mostra eficácia no tratamento da infecção. É de caráter importante o início precoce do tratamento na infecção por *Leptospira*. Geralmente, é recomendado o uso de doxiciclina, ampicilina e amoxicilina, na fase aguda da doença. Já na doença avançada e grave, o uso de penicilina G e ampicilina é mais recomendado (BHARTI, 2003).

### **Prevenção e Vacina**

Afim de prevenir a leptospirose é necessário evitar o contato com água ou lama de enchentes ou esgotos e impedir que crianças nadem ou brinquem nestes locais, que podem estar contaminados pela urina dos ratos. Após as águas baixarem, será necessário retirar a lama e desinfetar o local (sempre se protegendo). (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Leptospirose)

Pessoas que trabalham na limpeza de lama, entulho e esgoto devem usar botas e luvas de borracha para evitar o contato da pele com água e lama contaminadas (se isto não for possível, usar sacos plásticos duplos amarrados nas mãos e nos pés). (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Leptospirose)

Após as águas baixarem será necessário retirar a lama e desinfetar o local (sempre se protegendo). Deve-se lavar pisos, paredes e bancadas, desinfetando com água sanitária, na proporção de 2 xícaras das de chá (400ml) desse produto para um balde de 20 litros de água, deixando agir por 15 minutos. É preciso cuidado com os alimentos que tiveram contato com água de enchente. (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Leptospirose)

A magnitude do problema em animais domésticos e o impacto econômico são reconhecidos com base a publicações de diversas regiões geográficas, porém de um modo geral, são inadequadamente mensurados. É importante assinalar que há evidências de que medidas preventivas como a vacinação podem reduzir os casos de doença. No momento, não há um sistema de notificação de casos de leptospirose animal no Brasil. O número publicações é limitado considerando-se a extensão territorial e a posição do país na produção e exportação de carne bovina. (CAVAGANI, Gabriela *et al.*, 2014)

A interface humana-animal-meio ambiente pouco tem sido abordada nas publicações científicas. Circunstancialmente, as políticas em nível nacional também se encontram separadas nas grandes áreas de saúde, agricultura e ambiente sem que haja uma integração importante em termos de informação e programas de prevenção e controle. Daí a importância de uma nova abordagem na geração de evidências para as políticas e ações dos respectivos setores governamentais. (PEREIRA, Marhta M *et al.*, 2013)

A biodiversidade do agente etiológico tem representado uma limitação importante nos investimentos em testes de diagnóstico e vacinas, necessitando de novas tecnologias utilizáveis em escala mais ampla para a vigilância e controle da doença. Destaca-se, entretanto, que há necessidade de desenvolvimento técnico e científico em paralelo porque há lacunas no conhecimento que dificultam as ações programáticas). (PEREIRA, Marhta M *et al.*, 2013)

Devido ao grande número de sorotipos e fontes de infecção e às grandes diferenças nas condições de transmissão, o controle da leptospirose é complicado e depende das condições locais.

O controle pode ser conseguido pela monitorização dos reservatórios ou reduzindo as fontes de infecção de pessoas por animais como cães e gado. O controle de animais selvagens pode ser difícil. As medidas preventivas devem basear-se no conhecimento dos grupos com risco especial de infecção e os fatores epidemiológicos locais. Prevenção e controle devem ser direcionados para a fonte de infecção; a via de transmissão entre a fonte de infecção e o hospedeiro humano; ou infecção ou doença no hospedeiro humano. (WHO, 2003)

É importante estabelecer quais espécies de animais são as fontes de infecção em uma área específica. As medidas de controle podem então ser direcionadas para o reservatório local de espécies de animais. Tais medidas incluem:

- A redução de certas populações de reservatórios de animais, e ratos;
- A separação dos reservatórios de animais das habitações humanas por meio de cercas e telas; • A imunização de cães e gado;
- A remoção de lixo e a manutenção de áreas próximas às habitações humanas; • Incentivar as pessoas a não deixar comida, especialmente em áreas recreativas onde os ratos podem estar presentes.

A imunização por meio de vacinas parece fornecer um certo grau de proteção. As vacinas são, em princípio, suspensões de leptospiros mortas. A proteção é em grande parte específica de um sorotipo. Nas áreas onde muitos sorotipos estão causando leptospirose, uma vacina deve consistir em sorotipos diferentes que correspondem aos que circulam localmente. Em alguns países, como a China, onde ocorrem muitos sorotipos, as vacinas consistem em uma mistura de alguns dos mais prevalentes. Os anticorpos protetores são produzidos apenas contra os sorotipos presentes na vacina particular utilizada. (WHO, 2003)

A informação sobre vacinas humanas é limitada, e elas estão disponíveis apenas em certos países. As vacinas foram relatadas para dar algum grau de proteção, e isso é particularmente importante nas áreas onde ocorrem formas mais graves de leptospirose e onde o acesso a serviços médicos é limitado ou o atraso no tratamento é provável. No entanto, a proteção é de duração relativamente curta, e o aumento em intervalos regulares é necessário para manter títulos protetores de anticorpos. As vacinas também podem produzir efeitos colaterais, como dor no local da injeção e febre. (WHO, 2003)

## Referências Bibliográficas

- ADLER, B.; MURPHY, A. M.; LOCARNINI, S. A.; FAINE, S. **Detection of specific antileptospiral immunoglobulins M and G in human serum by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.** J. Clin. Microbiol. v.11, p.425-427, 1980.
- AHMAD, S. N.; SHAH, S.; AHMAD, F. M. **Laboratory diagnosis of leptospirosis.** Postgrad med ; v. 51: p. 195-200, 2005.
- AHMED, A.; ENGELBERTS, M. F.; BOER, K. R.; AHMED, N. and HARTSKEERL, R. A. **Development and validation of a real-time PCR for detection of pathogenic leptospira species in clinical materials.** PLoS One, 4 (9), e7093. 2009.
- ALEIXO, N. C. R.; SANT'ANNA NETO, J. L. **Eventos pluviométricos extremos e saúde: perspectivas de interação pelos casos de leptospirose em ambiente urbano.** Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, Uberlândia, v. 6, n. 11, p. 118-132, dez. 2010.
- BENSCHOP, J.; HEUER, C.; JAROS, P.; COLLINS-EMERSON, J.; MIDWINTER, A.; WILSON, P. **Sero-prevalence of leptospirosis in workers at a New Zealand slaughterhouse.** N Z Med J, v.122, n.1307, 2009 Dec 11, p.39-47. 2009.
- BHARTI, A. R.; NALLY, J. E.; RICALDI, J. N.; MATTHIAS, M. A.; DIAZ, M. M.; LOVETT, M. A.; LEVETT, P. N.; GILMAN, R. H.; WILLIG, M. R.; GOTUZZO, E.; VINETZ, J. M.; PERU-UNITED STATES LEPTOSPIROSIS CONSORTIUM. **Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance.** Lancet Infect Dis v.3, p. 757-771, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. (Org.). **Leptospirose: : Diagnóstico e manejo clínico**. Brasília - Df, v. 1, p.1-46, 2014.

BROCKMANN, S.; PIECHOTOWSKI, I.; BOCK-HENSLEY, O.; WINTER, C.; OEHME, R.; ZIMMERMANN, S.; HARTELT, K.; LUGE, E.; NÖCKLER, L.; SCHNEIDER, T.; STARK, K.; JANSEN, A. **Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in Germany, 2006**. BMC Infectious Diseases, v.10, n.1, p.91. 2010.

CASTRO, V.; AZEVEDO, S. S.; GOTTI, T. B.; BATISTA, C. S. A.; GENTILI, J.; MORAIS, Z. M.; VASCONCELLOS, S. A.; GENOVEZ, M. E. **Fatores de risco para a leptospirose em fêmeas bovinas em idade reprodutiva no Estado de São Paulo**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.61, p.1438-1442. 2009.

CHAIBLICH, J. V.; LIMA, M. L. S.; OLIVEIRA, R. F.; MONKEN, M.; PENNA, M. L. F. **Estudo espacial de riscos à leptospirose no município do Rio de Janeiro (RJ)**. Saúde debate, Rio de Janeiro, v. 41, n. spe2, p. 225-240, June 2017.

CHOW, E.; DEVILLE, J.; NALLY, J.; LOVETT, M.; NIELSEN-SAINES, K.; **Prolonged Leptospira Urinary Shedding in a 10-Year-Old Girl**. Case Reports in Pediatrics, v.2012, p.1-3. 2012

CUMBERLAND, P.; EVERARD, C. O.; LEVETT, P. N. **Assessment of the efficacy of an IgM-elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis**. Am J Trop Med Hyg, v.61, n.5, Nov, p.731-4. 1999.

DE-SOUZA, L. e KOURY, M. C. **Chemical and biological properties of endotoxin from Leptospira interrogans serovars canicola and icterohaemorrhagiae**. Braz J Med Biol Res, v.25, n.5, p.467-75. 1992.

de FARIA, M. T. D.; CALDERWOOD, M. S.; ATHANAZIO, D. A.; MCBRIDE, A. J.; HARTSKEERL, R. A.; PEREIRA, M. M.; KO, A. I.; REIS, M. G. **Carriage of Leptospira interrogans among domestic rats from an urban setting highly endemic for leptospirosis in Brazil**. Acta Tropica, v.108, n.1, p.1-5. 2008. FAINE, S.; ADLER, B.; BOLIN, C.; PEROLAT, P. **Leptospira and leptospirosis. Melbourne**. MediSci. v.2 p. 272. 1999

HADAD, E.; PIROGOVSKY, A.; BARTAL, C.; GILAD, J.; BARNEA, A.; YITZHAKI, S.; GROTTTO, I.; BALICER, R. D.; SCHWARTZ, E. **An outbreak of Leptospirosis among israelo troops near Jordan River**. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v.74, n.1, January 1, 2006, p.127-131. 2006.

JOHNSON, M. A.; SMITH, H.; JOSEPH, P.; GILMAN, R. H.; BAUTISTA, C. T.; CAMPOS, K. J.; CESPEDES, M.; KLATSKY, P.; VIDAL, C.; TERRY, H.; CALDERON, M. M.; CORAL, C.; CABRERA, L.; PARMAR, P. S.; VINETZ, J. M. **Environmental exposure and leptospirosis, Peru**. Emerg Infect Dis, v.10, n.6, Jun, p.1016-22. 2004.

KO, A. I.; GOARANT, C.; PICARDEAU, M. **Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen**. Nature Reviews Microbiology, v.7, n.10, p.736-747. 2009.

LEVETT, P. N.; WHITTINGTON, C. U. **Evaluations of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis**. J. Clin. Microbiol. V.36, n.1, p.111-141, 1998

LEVETT, P. N. **Leptospirosis**. Clin Microbiol Rev, 14 (2), 296-326. 2001.

MACIEL, E. A. P.; ANA LUIZA F. DE CARVALHO, A. L. F.; NASCIMENTO, S. F.; DE MATOS, R. B.; GOUVEIA, E. L.; REIS, M. G.; KO, A. I. **Household Transmission of Leptospira Infection in Urban Slum Communities**. PLoS Neglected Tropical Diseases, v.2, n.1, p.e154. 2008.

MANEEWATCH, S.; ADISAKWATTANA, P.; CHAISRI, U.; SAENGJARUK, P.; SRIMANOTE, P.; THANONGSAKSRIKUL, J.; SAKOLVAREE, Y.; POUNGPAN, P.; CHAICUMPA, W. **Therapeutic epitopes of Leptospira LipL32 protein and their characteristics**. Protein Eng Des Sel, v. 27, n. 5, p. 135-44, May 2014.

MARICATO, E. **Urbanismo na periferia do mundo globalizado: metrópoles brasileiras**. São Paulo em Perspectiva, v.14, p.21-33. 2000.

MCBRIDE, A. J.; ATHANAZIO, D. A.; REIS, M. G.; KO, A. I. **Leptospirosis**. Curr Opin Infect Dis, v.18, n.5, Oct, p.376-86. 2005.

OLIVEIRA, D. S. C.; *GUIMARÃES, M. J. B.; MEDEIROS, Z. Modelo Produtivo para a Leptospirose*. Revista de Patologia Tropical. Vol. 38 (1): 17-26. jan.-mar. 2009

PAPLOSKI, I. A. D. **História Natural da Leptospirose Urbana: Influência do Sexo e da Idade no Risco de Infecção, Progressão Clínica da Doença e Óbito**. Salvador. 2013

PESCADOR, C. A.; CORBELLINI, L. G.; LORETTI, A. P.; WUNDER JÚNIOR, E.; FRANTZ, F. J.; DRIEMEIER, D. **Aborto equino por Leptospira spp**. Ciência Rural, v.34, n.1, jan-fev 2004, p.271-274. 2004.

RADL, C.; MÜLLER, M.; REVILLA-FERNANDEZ, S.; KARNER-ZUSER, S.; DE MARTIN, A.; SCHAUER, U.; KARNER, F.; STANEK, G.; BALCKE, P.; HALLAS, A.; FRANK, H.; FÜRNSCHLIEF, A.; ERHART, F.;

ALLERBERGER, F. **Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in Langau, Austria, 2010.** Wiener klinische Wochenschrift, v.123, n.23-24, p.751-755. 2011.

REIS, R. B.; RIBEIRO, G. S.; FELZEMBURGH, R. D.; SANTANA, F. S.; MOHR, S.; MELENDEZ, A. X.; QUEIROZ, A.; SANTOS, A. C.; RAVINES, R. R.; TASSINARI, W. S.; CARVALHO, M. S.; REIS, M. G.; KO, A. I. **Impact of environment and social gradient on Leptospira infection in urban slums.** PLoS Negl Trop Dis, v.Apr 23, n.1935-2735 (Electronic), 2008.

SEGURADO, A. C.; CASSENOTE, A. J.; LUNA, E. A. **Saúde nas metrópoles - Doenças infecciosas.** Estud. av., São Paulo, v. 30, n. 86, p. 29-49, Apr. 2016

SEJVAR, J.; BANCROFT, E.; WINTHROP, K.; BETTINGER, J.; BAJANI, M.; BRAGG, S.; SHUTT, K.; KAISER, R.; MARANO, N.; POPOVIC, T.; TAPPERO, J.; ASHFORD, D.; MASCOLA, L.; VUGIA, D.; PERKINS, B.; ROSENSTEIN, N.; ECO-CHALLENGE INVESTIGATION TEAM. **Leptospirosis in “Eco-Challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000.** Emerg Infect Dis, v.9, n.6, Jun, p.702-7. 2003. SHARMA, K.; MADHVILATHA, P.; KALAWAT, U.; SIVAKUMAR, V. **Leptospirosis-induced still birth and postpartum sepsis.** Indian Journal of Pathology and Microbiology, v.54, n.2, p.426. 2011.

SHIVAMALLU, C.; SHARANAIHAH, U.; KOLLUR, S. P.; MALLESH, N. K.; HOSAKERE, R. D.; BALAMURUGAN, V. **Pseudo-peptides as novel antileptospiral agents: synthesis and spectral characterization.** Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc, v. 118, p. 1152-7, Jan 2014.

STORCK, C. H.; POSTIC, D.; LAMAURY, I.; PEREZ, J. M. **Changes in epidemiology of leptospirosis in 2003–2004, a two El Niño Southern Oscillation period, Guadeloupe archipelago, French West Indies.** Epidemiology and Infection, v.136, n.10. 2007.

TASSINARI, W. de S.; PELLEGRINI, D. da C.P.; SABROZA, P. C.; CARVALHO, M. S. (n.d.) **[Spatial distribution of leptospirosis in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 1996-1999].** Cad SAÚDE Pública 20: 1721–1729.

TIWARI, R. R. **Occupational health hazards in sewage and sanitary workers.** Indian J Occup Environ Med, v.12, n.3, Dec, p.112-5. 2008.

VASCONCELLOS, A. S. **Leptospirose em animais domésticos e silvestre Prevenção e controle.** In: Anais do evento comemorativo do centenário do Instituto Oswaldo Cruz e da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. p. 181-208. 2000 ZHOU, Z.; SONG, X.; LI, Y.; GONG, W. **Unique structural characteristics of peptide deformylase from pathogenic bacterium Leptospira interrogans.** J Mol Biol, v. 339, n. 1, p. 207-15, May 2004.