



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

GABRIELA STUDART GALDINO

**MUDANÇA DOS ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS e
TERAPÊUTICOS AO LONGO DE 30 ANOS NA LEPTOSPIROSE GRAVE**

Fortaleza

2017

GABRIELA STUDART GALDINO

**MUDANÇA DOS ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E
TERAPÊUTICOS AO LONGO DE 30 ANOS NA LEPTOSPIROSE GRAVE**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De
Francesco Daher

Fortaleza

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G149m Galdino, Gabriela Studart.

Mudança dos aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos ao longo de 30 anos em pacientes na leptospirose grave / Gabriela Studart Galdino. – 2017.

78 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher.

1. Leptospirose. 2. Procedimentos Clínicos. 3. Lesão Renal Aguda. 4. Mortalidade. I. Título.

CDD 610

À minha família, alicerce da minha vida.

Aos pacientes, meu estímulo diário.

AGRADECIMENTOS

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, pelo entusiasmo e estímulos constantes muito além da orientação desse projeto.

Ao professor doutor Geraldo Bezerra da Silva Junior, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade de Fortaleza, pela disposição e paciência incansáveis.

Ao professor doutor Hermano Alexandre Lima Rocha, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda fundamental nos dados estatísticos e importantes ponderações ao longo desta pesquisa.

Aos amigos do Serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas, pelo apoio na conclusão deste projeto.

Aos bolsistas de iniciação à pesquisa envolvidos no projeto pela parceria e dedicação na coleta de dados.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, em especial, aos funcionários pelo auxílio durante o curso.

*“Faça o que pode, com o que tem, no
lugar onde está.”*

Theodore Roosevelt

RESUMO

Introdução. A leptospirose é uma doença que apresenta ampla variação clínica desde uma síndrome gripal até quadros graves com marcados por complicações potencialmente fatais como a lesão renal aguda (LRA). O objetivo deste estudo foi avaliar a mudança no padrão clínico, laboratorial, terapêutico e o desfecho dos pacientes com leptospirose ao longo de três décadas e enumerar os fatores de risco para óbito. **Métodos.** Foi realizado estudo retrospectivo em pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários na cidade de Fortaleza, nordeste do Brasil, de 1985 a 2015. Os pacientes foram agrupados conforme o ano de admissão hospitalar: grupo I dos anos 1985 a 1995, grupo II dos anos 1996 a 2005 e grupo III dos anos 2006 a 2015. Foram avaliadas as manifestações clínicas, os exames laboratoriais na admissão e durante a internação e o tratamento instituído e comparados entre os grupos. A LRA foi definida e classificada de acordo com os critérios KDIGO, sendo comparados os pacientes nas diferentes classes. A análise estatística foi feita pelo programa SPSS versão 23.0. **Resultados.** Foram incluídos 526 pacientes, com média de idade de $37,3 \pm 15,9$ anos, sendo 82,4% do sexo masculino. O tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão foi de 7 ± 4 dias. Houve um decréscimo linear nos níveis séricos admissionais de uréia ($190,1 \pm 92,7$; $135 \pm 79,5$ e $95,6 \pm 73,3$ mg/dl, respectivamente, $p < 0,0001$) e creatinina ($5,8 \pm 2,9$; $3,8 \pm 2,6$ e $3,0 \pm 2,5$ mg/dl, respectivamente, $p < 0,0001$) a cada década. Por outro lado, os valores de hemoglobina ($10,3 \pm 1,9$, $10,8 \pm 2,0$ e $11,5 \pm 2,1$ g/dL, respectivamente, $p < 0,0001$) e plaquetas (57.900 ± 52.650 , 80.130 ± 68.836 e $107.101 \pm 99.699 \pm 10^9/L$, respectivamente, $p < 0,0001$) aumentaram. Houve aumento progressivo no uso de antibioticoterapia (43,8%, 80,8% e 94,5%, $p < 0,0001$). Houve redução linear na mortalidade (22%, 14% e 11,6%, respectivamente, $p = 0,060$). Idade, pressão arterial diastólica e bilirrubina direta admissional foram fatores independentes para o óbito. **Conclusões.** Evidenciamos mudanças significativas no padrão da leptospirose ao longo das últimas 3 décadas em nossa região. As principais mudanças apontam para uma redução na gravidade da doença e suas complicações, como a LRA. A mortalidade decresceu progressivamente.

Palavras-chave: Leptospirose. Procedimentos Clínicos. Lesão Renal Aguda. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction. Leptospirosis is a disease that has a huge variation of presenting symptoms. It may vary from a flu-like disease to critical presentation with life-threatening complications, such as acute kidney injury (AKI). The aim of this study is to analyze clinical, laboratory data and outcomes in patients with leptospirosis in a 3 decade period and to enumerate the independent risk factor for death. **Methods.** A retrospective study was conducted including all patients with leptospirosis admitted to tertiary care hospitals in Fortaleza in the northeast of Brazil, between 1985 and 2015. Patients were divided into three groups according to the year of hospital admission: group I for the years 1985–1995, group II for 1996–2005, and group III for 2006–2015. Demographic, clinical, and laboratory data were compared between the groups. The clinical manifestations, laboratory tests at admission and during hospital stay, as well as treatment, were evaluated. AKI was defined according to the KDIGO classification, and the patients in each category were compared. Statistical analysis was done with SPSS program version 23.0. **Results.** A total of 526 patients were included. Their mean age was 37.3 ± 15.9 years and 82.4% were male. The mean time between symptom onset and admission was 7 ± 4 days. There was a linear decrease in the levels of serum urea (190.1 ± 92.7 , 135 ± 79.5 , and 95.6 ± 73.3 mg/dl, respectively, $p < 0.0001$) and creatinine (5.8 ± 2.9 , 3.8 ± 2.6 , and 3.0 ± 2.5 mg/dl, respectively, $p < 0.0001$) in each decade, while levels of hemoglobin (10.3 ± 1.9 , 10.8 ± 2.0 , and 11.5 ± 2.1 g/dl, respectively, $p < 0.0001$) and platelets (57.900 ± 52.650 , 80.130 ± 68.836 , and $107.101 \pm 99.699 \times 10^9/L$, respectively, $p < 0.0001$) increased. The use of antibiotics increased progressively (43,8%, 80,8% e 94,5%, $p < 0,0001$). There is a tendency towards a linear decrease in mortality (22%, 14%, and 11.6%, respectively, $p = 0.060$). Age, diastolic blood pressure and direct bilirubin were independent risk factors for death. **Conclusions.** Leptospirosis showed significant changes over time in this region. The main changes point to a decrease in disease severity and complications, such as acute kidney injury. Mortality has decreased progressively.

Key words: Leptospirosis. Critical Pathways. Acute kidney injury. Mortality.

LISTA DE FIGURAS

1	Casos confirmados e óbitos por leptospirose no Brasil, de 2010 a 2014.....	23
2	Casos confirmados de leptospirose por mês e por região no Brasil, de 2010 a 2014.....	24
3	Fisiopatologia da lesão renal aguda.....	28
4	A cinética da infecção por <i>Leptospira</i> no sangue.....	31
5	Estágios da lesão renal aguda de acordo com os critérios KDIGO em pacientes com leptospirose ao longo de 3 décadas.....	49
6	Queda da mortalidade em pacientes com leptospirose ao longo de 3 décadas.....	51

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Classificação KDIGO para lesão renal aguda.....	40
Tabela 1	Características gerais dos 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015.....	42
Tabela 2	Sinais e sintomas apresentados à admissão hospitalar em 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015.....	43
Tabela 3	Exames laboratoriais à admissão hospitalar em 507 pacientes com à leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015.....	44
Tabela 4	Comparação dos dados demográficos entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.....	45
Tabela 5	Comparação das características clínicas entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.....	46
Tabela 6	Comparação dos exames laboratoriais de 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.....	48
Tabela 7	Comparação das terapias instituídas entre os 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.....	50
Tabela 8	Comparação das características clínicas de 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, entre os sobreviventes e os que foram a óbito.....	51

Tabela 9	Comparação dos exames laboratoriais de 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, entre os sobreviventes e os que foram a óbito.....	52
Tabela 10	Fatores de risco para óbito entre 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise bivariada das variáveis categóricas.....	53
Tabela 11	Fatores de risco para óbito entre 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise bivariada das variáveis contínuas.....	53
Tabela 12	Fatores de risco para óbito entre pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise multivariada.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adm	Admissão
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
ALT	Alanina aminotransferase
Angpt-2	Angiopietina-2
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
Bpm	Batimentos por minuto
CCL2	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 2</i>
CPK	Creatinofosfoquinase
Cr	Creatinina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GGT	Gama Glutamil Transferase
Hb	Hemoglobina
HCO₃	Bicarbonato
Ht	Hematócrito
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzível
K	Potássio
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDH	Desidrogenase láctica

LipL32	Lipoproteína L32
LPS	Lipopolissacarideo
LRA	Lesão renal aguda
MAT	<i>Macroagglutination test</i>
Máx	Máximo (a)
MCP-1	<i>Monocyte chemotactic protein-1</i>
Mín	Mínimo (a)
Na	Sódio
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NIA	Nefrite Intersticial aguda
NTA	Necrose tubular aguda
OMP	<i>Outer Membrane Protein</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO₂	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
pNGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i> plasmático
RPM	Respirações por minuto
RR	Risco relativo
SatO₂	Saturação parcial de oxigênio
SINAN/NET	Sistema de informações de agravos de notificação
TAP	Tempo de ativação da protrombina
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
uNGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i> urinário
Ur	Ureia

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VU Volume urinário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Histórico	20
2.2	Etiologia	21
2.3	Epidemiologia	22
2.4	Patogenia	25
2.5	Quadro Clínico	26
2.6	Acometimento renal na Leptospirose	27
2.7	Icterícia e a Leptospirose	29
2.8	Manifestações Hemorrágicas e a Leptospirose	30
2.9	Diagnóstico	31
2.9.1	Pesquisa Direta.....	32
2.9.2	Teste Rápido Baseado em Ácidos Nucléicos.....	32
2.9.2.1	Reação em Cadeia de Polimerase.....	32
2.9.3	Métodos Isotérmicos.....	33
2.9.4	Testes Rápidos Utilizando Anticorpos.....	33
2.9.4.1	ELISA.....	33
2.9.4.2	Outros Métodos de Detecção Rápida por Anticorpos.....	33
2.10	Tratamento	34
2.11	Prognóstico e Mortalidade da Leptospirose	34
2.12	Genoma e Perspectivas	35
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivo Geral	37
3.2	Objetivos Específicos	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	Tipo de Estudo	38
4.2	Local do Estudo	38

4.3	Definição da População do Estudo.....	38
4.3.1	Critério de inclusão.....	38
4.3.2	Critério de exclusão.....	38
4.3.3	Aspectos éticos.....	39
4.4	Variáveis Analisadas.....	39
4.5	Análise Estatística.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	Características Epidemiológicas da População Estudada e Manifestações Clínicas à Admissão Hospitalar.....	42
5.2	Exames Laboratoriais à Admissão Hospitalar.....	44
5.3	Distribuição das Características Demográficas e Clínicas, de acordo com as décadas.....	44
5.4	Comparação dos Exames Laboratoriais de acordo com as décadas.....	47
5.5	Avaliação da Lesão Renal Aguda.....	48
5.6	Comparação da Terapêutica Instituída de acordo com as décadas e Correlação com o Desfecho.....	49
5.7	Fatores de Risco para o Óbito.....	50
6	DISCUSSÃO.....	55
6.1	Características Epidemiológicas.....	55
6.2	Manifestações Clínicas e Laboratoriais.....	56
6.3	Lesão Renal Aguda, Terapêutica e Desfecho.....	57
7	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICES.....	70

1 INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose bacteriana de grande importância em razão da sua ampla distribuição geográfica e da alta prevalência (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010; BHARTI et al., 2003; PAPPAS et al., 2008; SLACK, 2010). O agente etiológico é um microorganismo espiroqueta do gênero *Leptospira* que, atualmente, compreende cerca de 13 espécies patogênicas e 6 saprófitas (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010).

A doença é distribuída globalmente com aproximadamente 853000 casos e 48000 mortes por ano (BANDARA et al., 2014). A incidência é maior nas regiões tropicais, incluindo Àsia-Pacífico, América Latina e Caribe, onde estima-se mais de 10 casos por 100000 habitantes a cada ano (PAPPAS et al., 2008; TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015). Nos últimos anos, muitos surtos tem sido descritos devido a mudança no perfil epidemiológico da doença. Os desastres naturais e a proliferação de favelas estão entre os principais fatores para o surgimento destas novas características epidemiológicas (HAAKE; LEVETT, 2015).

O Brasil é o 17º país com maior número de casos, com incidência estimada em 12,8/milhão de habitantes (PAPPAS et al., 2008). Conforme os dados SINAN/NET, no período de 2010 a 2014, foram confirmados no Brasil 20.810 casos de leptospirose, representando uma média anual de 4.162 casos confirmados. O número de óbitos foi de 1.694, representando uma média de 339 óbitos por ano (Figura 1). O maior número de casos da doença foi observado nas regiões Sudeste (7.457) e Sul (6.030), seguidos pelas regiões Norte (3.929), Nordeste (3.141) e Centro-Oeste (253).

Segundo último informe epidemiológico de leptospirose no Ceará do ano de 2014, até 08/08/2014 foram notificados 112 casos em 38 municípios, sendo confirmados 28 casos. Em Fortaleza, foram confirmados 16 casos (57,1%).

A doença é caracterizada por uma síndrome febril com ampla variação de sintomas. Grande parte dos infectados apresenta uma doença anictérica e auto-limitada. A forma severa da doença é chamada de Síndrome de Weil, sendo caracterizada por manifestações hemorrágicas, icterícia e lesão renal aguda (LRA) (ABDULKADER et al., 2002; ANDRADE; DE FRANCESCO DAHER; SEGURO, 2008; BHARTI et al., 2003; CRUZ; VARGAS; LOPES, 2009; LEVETT, 2001a). A LRA é uma

das principais complicações da leptospirose e era a principal causa de morte nestes pacientes, que diminuiu com a instituição do tratamento dialítico e com terapias de suporte mais apropriadas (ANDRADE; CLETO; SEGURO, 2007; DAHER et al., 2011).

O curso clínico da doença pode ser dividido em duas fases - a inicial tem duração de 3 a 7 dias, em que os indivíduos apresentam febre alta, calafrios, cefaleia intensa e, posteriormente, anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar, bem como mialgia mais pronunciada na região da panturrilha. Apenas cerca de 10% dos pacientes evoluirão para a forma grave (Síndrome de Weil), caracterizada por insuficiência respiratória, icterícia e LRA, sendo associada com altas taxas de mortalidade (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010; BHARTI et al., 2003).

A incidência de LRA na leptospirose varia de 20 a 85%, dependendo da definição utilizada, e a oligúria é um conhecido fator de mau prognóstico (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010; DUPONT et al., 1997; SILVA JÚNIOR et al., 2011).

O diagnóstico e a instituição de terapia adequada precocemente são os pontos mais importantes no tratamento da leptospirose. O diagnóstico laboratorial é dependente do tempo de evolução da doença, prevalência e do acesso aos testes específicos. Em países subdesenvolvidos, o custo e a necessidade de aparelhos e profissionais aptos a realizar esses exames é uma barreira ao diagnóstico (MUSSO; LA SCOLA, 2013).

Vários antibióticos são eficazes contra a *Leptospira*, incluindo penicilinas, cefalosporinas e, mais recentemente, até azitromicina mostrou-se eficaz (CHAKRABORTY et al., 2010; DAHER; NOGUEIRA, 2000; GHOUSE et al., 2006; PANAPHUT et al., 2003). Estudos clínicos demonstram que a antibioticoterapia é eficiente nas fases inicial e tardia da doença (JAYAKUMAR et al., 2006). Estudo recente evidenciou que o uso da ceftriaxona é fator protetor para admissão em unidade de terapia intensiva (DE FRANCESCO DAHER et al., 2015). A Síndrome de Weil requer monitorização minuciosa, sobretudo com relação à função renal, atentando para a possibilidade de diálise. Estudos mostram o benefício da diálise precoce na leptospirose, com redução das taxas de mortalidade (ANDRADE; CLETO; SEGURO, 2007; DAHER et al., 2011).

Diante dos crescentes relatos de alterações no perfil epidemiológico e avanços no manejo destes pacientes, o presente estudo busca analisar a mudança nas manifestações clínicas, laboratoriais, terapêuticas e o desfecho em pacientes internados com leptospirose nos últimos 30 anos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A leptospirose permanece como a zoonose de maior importância mundial, apesar de subdiagnosticada em muitos locais e ser mais frequente em países tropicais subdesenvolvidos onde há maior exposição a animais infectados (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010; HAAKE; LEVETT, 2015; VICTORIANO et al., 2009). O agente etiológico é a bactéria espiroqueta do gênero *Leptospira*. No homem, as manifestações clínicas apresentam grande variação, desde infecções inaparentes, oligossintomáticas, até a forma grave, ictero-hemorrágica, denominada Síndrome de Weil (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010). O acometimento renal é um marco nas formas graves, caracterizando-se por lesão renal aguda (LRA) e está associado à maior mortalidade (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010).

2.1 Histórico

A primeira descrição de leptospirose foi feita há mais de 100 anos, em 1886, por Adolph Weil, em Heidelberg, Alemanha. Ele descreveu 4 casos de homens com icterícia, insuficiência renal e fenômenos hemorrágicos (INADA et al., 1916). Na China antiga, existem vários relatos sugestivos de leptospirose em plantadores de arroz, evidenciando a importância epidemiológica na doença (LEVETT, 2001b). No século XVII, na região de New England, houve um surto de febre hemorrágica observado em norte-americanos nativos. Estes pacientes apresentavam febre, cefaleia, epistaxe, icterícia e lesões cutâneas e havia contato com roedores provenientes dos navios vindos da Europa. De acordo com as análises clínicas e epidemiológicas do surto, o diagnóstico mais provável seria leptospirose (MARR; CATHEY, 2010).

Em 1915, pesquisadores japoneses e alemães, de forma independente, isolaram pela primeira vez o agente, sendo denominado *Spirocheta icterohaemorrhagiae* (INADA et al., 1916). Na época, muitos casos de leptospirose eram confundidos com febre amarela e dengue, acreditando-se que a leptospirose poderia ser transmitida por mosquitos. Por meio da coloração com sais de prata, Stimson demonstrou a presença de espiroquetas nos túbulos renais de um paciente que faleceu supostamente de febre amarela (STIMSON, 1907). Posteriormente foi

observado que as leptospirosas poderiam ser encontradas na água e no solo, sendo transmitidas por contato com pele e mucosas. Em 1917, o isolamento das leptospirosas de roedores evidenciou o fato destes animais poderem ser reservatórios da doença, já o reconhecimento da doença em cães e animais da fazenda aconteceu anos depois (LEVETT, 2001b). A eliminação das leptospirosas pela urina desses animais evidenciou o importante papel da exposição ocupacional na transmissão da doença. Após a descrição da doença por Weil no final do século XIX, foram descobertas inúmeras variantes de leptospirosas, em diferentes partes do mundo, causando amplo espectro de manifestações clínicas, sendo a Doença de Weil mais apropriadamente denominada Síndrome de Weil (TERPSTRA, 2006).

No Brasil, a leptospirose passou a ser doença de notificação compulsória em 1996. A partir daí, mais estudos e pesquisas puderam ser realizados.

2.2 Etiologia

A leptospirose é causada por microorganismo do gênero *Leptospira*, um espiroqueta aeróbico obrigatório de ampla distribuição mundial. Classicamente descrita compreendendo duas espécies: *L. interrogans*, patogênica, e *L. biflexa*, não patogênica e saprófita (LEVETT, 2001b). Em 2010, alguns genomoespécies adquiriram o status de espécies, resultando em 13 patogênicas com mais de 260 sorovariantes e 6 espécies saprófitas com mais de 60 sorovariantes. É provável que existam mais espécies (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010). O termo “Leptospira” vem do grego, significando “fino” (*leptos*) e “enrolado” (*spira*), denotando a morfologia da bactéria, que tem formato fino em espiral (HAAKE; LEVETT, 2015). A mesma sorovariante pode induzir diferentes apresentações clínicas (NATARAJASEENIVASAN et al., 2005). Os sorotipos de cada espécie são determinados pela reação de aglutinação de anticorpos diferentes. Cada sorotipo é definido pela organização dos epítomos dos antígenos de lipopolissacarídeos (LPS) expostos na superfície (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010). As espécies de leptospirosas são determinadas pelo grau de relação genética, determinado pela reassociação de DNA. O sequenciamento genético já foi descrito para várias espécies (HAAKE; LEVETT, 2015)

2.3 Epidemiologia

A leptospirose apresenta ampla distribuição geográfica e alta frequência, portanto é a zoonose de maior importância mundial (BHARTI et al., 2003). A transmissão ocorre por meio da exposição a água contaminada com urina de animais infectados, logo o pico de incidência acontece nas estações chuvosas nos países tropicais e no período entre o verão e outono nas regiões de clima temperado (HAAKE; LEVETT, 2015). Em estudo recente realizado no Ceará, verificou-se o padrão sazonal de ocorrência da leptospirose. Foi evidenciada associação significativa entre a incidência de doença e os altos índices pluviométricos dos meses de abril, maio e junho, sendo a maior incidência observada na quadra chuvosa do primeiro semestre (MAGALHÃES; ZANELLA; SALES, 2009).

Classicamente associada a áreas rurais, grupos de risco, como profissionais em contato com lama e água contaminada, e indivíduos envolvidos em esportes aquáticos, as mudanças climáticas ocasionando desastres naturais (ciclones e tempestades) trazem uma mudança do perfil epidemiológico da leptospirose nas últimas décadas (SARKAR et al., 2002). Além disso, a expansão de favelas urbanas em todo o mundo criou condições para proliferação dos reservatórios animais, os ratos (COSTA et al., 2015a; KO et al., 1999).

A incidência anual, provavelmente subestimada, é de 853000 casos e 48000 mortes por ano (TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015). É uma infecção endêmica em regiões tropicais, com destaque para Caribe e América Latina, onde a incidência é maior que 10 casos por 100000 habitantes por ano (PAPPAS et al., 2008). Em países desenvolvidos, a doença apresentou uma redução importante de sua prevalência. A urbanização reduziu o contato com o ambiente rural contaminado e a vacina de animais domésticos contribuiu para reduzir a transmissão (EDWARDS; LEVETT, 2004).

O Brasil está entre os 20 países com maior número de casos de leptospirose, com incidência estimada em 12,8/milhão de habitantes (PAPPAS et al., 2008). No período de 2010 a 2014, de acordo com os dados SINAN/NET, foram confirmados no Brasil 20.810 casos de leptospirose, representando uma média anual

de 4.162 casos confirmados. Como ilustrado na figura 1, o número de óbitos foi de 1.694, representando uma média de 339 óbitos por ano. O maior número de casos da doença foi observado nas regiões Sudeste (7.457) e Sul (6.030), seguidos pelas regiões Norte (3.929), Nordeste (3.141) e Centro-Oeste (253).

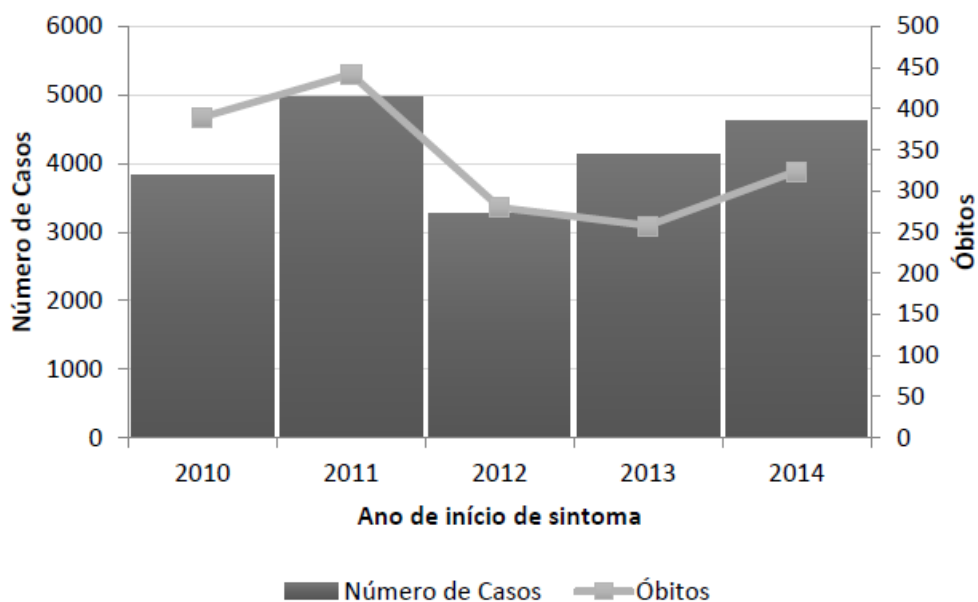


Figura 1. Número de casos confirmados e óbitos por leptospirose. Brasil, 2010 a 2014. Fonte: SINAN/NET.

A variação ao longo dos meses se correlaciona com as chuvas que ocorrem em épocas diferentes nas regiões geográficas, segundo as estações climáticas do ano, sendo esperado o incremento de casos e possíveis surtos quando há maior pluviosidade (Figura 2).

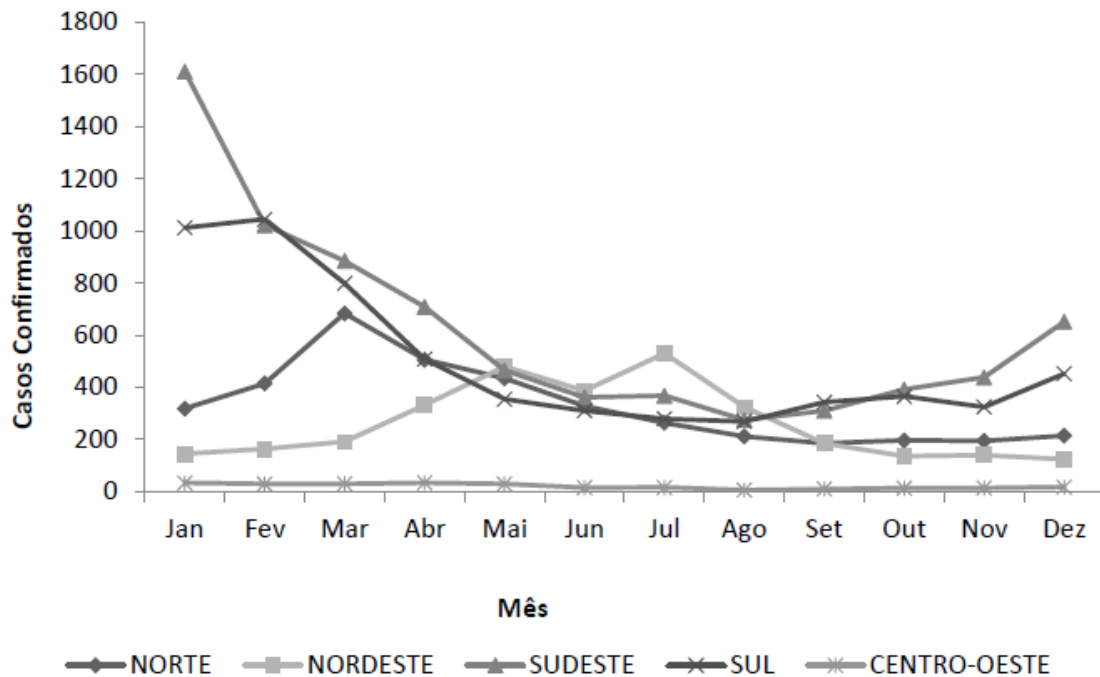


Figura 2. Número de casos confirmados de leptospirose por mês e por região. Brasil, 2010 a 2014. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Segundo último informe epidemiológico de leptospirose no Ceará, em 2012, foram notificados 226 casos em 53 municípios, sendo confirmados 60 casos em 18 municípios. Em Fortaleza, foram confirmados 30 casos (50%), com 2 óbitos. A maior incidência foi registrada no mês de abril.

As leptospiras patogênicas afetam animais domésticos e selvagens, determinando quadro clínico variável, que resulta frequentemente em estado de portador renal crônico e leptospiúria por meses a anos, sendo a transmissão da doença ao homem determinada por este fator (LEVETT, 2001a). Os ratos apresentam infecção crônica, excretando as leptospiras na urina por longos períodos, e são o principal reservatório da leptospira nas áreas urbanas (HAAKE; LEVETT, 2015). A transmissão para o homem ocorre pelo contato direto com sangue, tecidos, órgãos ou urina de animais infectados, ou por meio do contato indireto, quando a mucosa ou pele lesada entra em contato com água contaminada (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010; BHARTI et al., 2003; MCBRIDE et al., 2005; VINETZ, 2001).

2.4 Patogenia

As *leptospiras* entram no organismo por meio de lesões cutâneas, membranas mucosas ou conjuntivas ou pela inalação de partículas microscópicas (HAAKE; LEVETT, 2015). Após atingir a corrente sanguínea, as *Leptospiras* podem atingir todos os órgãos, acometendo preferencialmente fígado, rins, coração e músculo esquelético, determinando uma vasculite com dano endotelial e infiltrado inflamatório (LEVETT, 2001a). Fatores de virulência incluem mecanismos imunes, produção de toxinas, adesinas e outras proteínas de superfície.

Os mecanismos patogênicos da doença ainda são pobremente definidos. Estudos recentes em modelos animais resultaram na identificação de alguns fatores de virulência, mas a maioria não tem função claramente definida. Avanços significativos foram realizados na caracterização da interação entre leptospira e as estruturas do hospedeiro, incluindo proteínas da matrix extracelular (laminina, elastina, fibronectina, colágenos), proteínas relacionadas a hemostasia (fibrinogênio, plasmina) e mediadores solúveis da resistência ao complemento (fator H, C4b-ligante da proteína), entretanto nenhum desses achados *in vitro* foi evidenciado no hospedeiro animal (MURRAY, 2015).

Os mecanismos patogênicos da leptospirose podem ser divididos em efeitos diretos causados pela *Leptospira* e os efeitos da resposta imune do hospedeiro. Um mecanismo de virulência importante é a motilidade da bactéria e sua habilidade de locomoção em meio viscoso, sendo este o principal determinante na fase inicial da infecção (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010).

Dano tecidual direto ocorre em virtude da produção de toxinas hemolíticas, que agem como esfingomielinases, fosfolipases ou proteínas formadoras de poros (HAAKE; LEVETT, 2015). As *Leptospiras* isoladas dos rins de animais infectados cronicamente mostram uma quantidade aumentada de lipopolissacarídeo (LPS), sugerindo que a expressão da LPS facilita a permanência da bactéria no tecido renal. As *Leptospiras* que são eliminadas na urina causam uma “*downregulation*” da expressão de proteínas envolvidas na resposta imune do hospedeiro (KO; GOARANT; PICARDEAU, 2009).

Uma característica importante na biologia da *Leptospira* é o alto grau de redundância e a surpreendente falta de supressão de mutantes em determinados fatores sugestivos de virulência, como LipL32 and LigB (MURRAY, 2015).

Nos rins, o principal achado é a nefrite intersticial acompanhada de intenso infiltrado de neutrófilos e monócitos. *Leptospiras* podem ser visualizadas dentro dos túbulos renais. Através da microscopia eletrônica, evidencia-se o desnudamento da borda em escova das células tubulares, o espessamento da membrana basal tubular e a depleção mitocondrial nas células tubulares (DEBRITO et al., 1965). Além disso, pequenas alterações são vistas no glomérulo, sugerindo a base anatômica para proteinúria na leptospirose (LEVETT, 2001a). Em animais infectados cronicamente, os achados histopatológicos dos rins e do fígado parecem estar relacionados com a presença da *Leptospira* nos tecidos acometidos. Nestes mesmos estudos experimentais, foram encontradas poucas *Leptospiras* no tecido renal, sendo as alterações neste órgão decorrentes de toxinas liberadas em outros tecidos e levadas até os pulmões pela corrente sanguínea (BHARTI et al., 2003).

A mortalidade parece depender de fatores do hospedeiro, como a idade e fatores bacterianos, como o sorotipo e o tamanho do inóculo (TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015).

2.5 Quadro Clínico

A leptospirose é uma doença de múltiplas apresentações. Em geral, o aparecimento dos sintomas ocorre 5 a 14 dias após a exposição (BHARTI et al., 2003; HAAKE; LEVETT, 2015). O curso clínico da doença é bifásico. A fase inicial, também denominada aguda ou septicêmica, dura em média uma semana e é seguida da fase imune, caracterizada por produção de anticorpos e excreção da leptospira na urina (LEVETT, 2001a).

O quadro clínico na fase inicial é muitas vezes inespecífico, sendo a febre, cefaleia, anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar, bem como mialgia, mais pronunciada na região da panturrilha, os sinais e sintomas mais frequentes. Diante dessa apresentação, que compreende cerca de 85-90% dos casos (ADLER; DE LA

PEÑA MOCTEZUMA, 2010), a doença é muitas vezes subdiagnosticada e confundida com infecções virais, como dengue (TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015).

Em um estudo envolvendo mais de 200 pacientes com leptospirose no Brasil, as principais manifestações na admissão hospitalar foram: febre (96,5%), icterícia (94,5%), mialgia (92,5%), cefaleia (74,6%), vômitos (71,6%), desidratação (63,5%) e calafrios (62,2%) (DAHER et al., 2010).

A fase anictérica usualmente dura em torno de uma semana e sua resolução coincide com o aparecimento de anticorpos. A partir daí, cerca de 10% dos pacientes irão evoluir para sintomas mais graves, síndrome de Weil e meningite e uveíte, podem ocorrer. Anticorpos IgM são comumente encontrados nessa fase, e a gravidade da leptospirose está associada à intensidade da resposta imune humoral do hospedeiro (BHARTI et al., 2003; DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010).

A leptospirose é uma vasculite infecciosa. Na forma grave, os pacientes podem desenvolver alterações hemodinâmicas secundárias à hipovolemia em virtude da desidratação e dos efeitos diretos das toxinas que lesam o endotélio vascular e aumentam a permeabilidade (DAHER et al., 1999). As manifestações clássicas de severidade foram descritas por Weil na tríade: icterícia, insuficiência renal e fenômenos hemorrágicos (INADA et al., 1916). Apesar de muitos avanços terapêuticos, a leptospirose grave ainda apresenta altas taxas de mortalidade a depender do órgãos afetados (DASSANAYAKE et al., 2012).

2.6 Acometimento Renal na Leptospirose

O rim é um dos principais órgãos acometidos pela *Leptospira* e a lesão renal aguda pode ocorrer em 20 a 85% dos pacientes na segunda fase da doença (ANDRADE; DE FRANCESCO DAHER; SEGURO, 2008; DAHER et al., 2009, 2011).

O comprometimento renal é uma complicação frequente nos pacientes com a forma grave da leptospirose, caracterizado principalmente por uma associação de dano intersticial e tubular (CERQUEIRA et al., 2008). Entretanto, pode também ter uma apresentação subclínica com leve proteinúria e alterações do sedimento urinário.

Os dois principais mecanismos que tem sido implicados na lesão renal da leptospira são: (1) ação nefrotóxica direta da leptospira e ação das toxinas com indução da resposta imune e (2) efeitos indiretos como desidratação, rabdomiólise e hipóxia devido aos alterações hemodinâmicas. A lesão típica é nefrite tubulointersticial caracterizada pelo edema intersticial e infiltrado denso local com predomínio de células mononucleares.

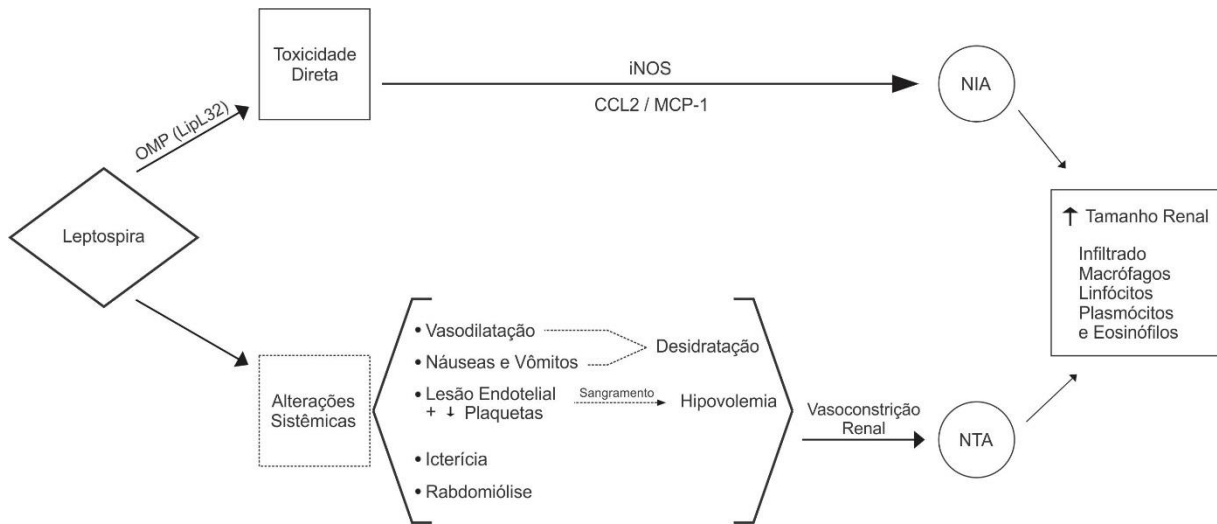


Figura 3. Fisiopatologia da lesão renal aguda na leptospirose.

CCL2- Chemokine (C-C motif) ligand 2, iNOS – óxido nítrico sintetase indutível, OMP– outer membrane protein, MCP -1 Monocyte chemotactic protein-1

Fonte: Elaborado pela autora.

As alterações tubulares são degenerativas e afetam principalmente os túbulos proximais. A depleção do volume intravascular gerando nefropatia vasomotora pode ocorrer devido a lesão capilar com consequente perda de fluidos e proteínas. (DASSANAYAKE et al., 2012). Além disso, icterícia e rabdomiólise também estão associados à gênese da LRA na leptospirose (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010).

O estado hemodinâmico e as alterações na maioria dos pacientes com quadro grave de leptospirose são semelhantes as observadas nos pacientes com sepse. Em virtude da vasodilatação sistêmica, níveis de aldosterona e hormônio antidiurético estão elevados no plasma. Ocorrem vasoconstrição renal e diminuição da diurese (SIRIWANIJ et al., 2005). Disfunções tubulares, principalmente do túbulo proximal, são muito comuns, mesmo na ausência de LRA (SEGURO; LOMAR; ROCHA, 1990).

Outra característica precoce da lesão renal são os achados ultrassonográficos, que mostram rins aumentados de tamanho com ecogenicidade do parênquima relativamente normal, indicando nefrite tubulointersticial (YANG; WU; PAN, 2001). Os rins voltam ao seu tamanho normal após tratamento eficaz da leptospirose (YANG et al., 2005). O exame histopatológico renal na leptospirose demonstra rins de tamanho aumentado, com focos de nefrite tubulointersticial e infiltrado de macrófagos, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos (ARAUJO et al., 2010).

Os marcos na apresentação clínica da LRA na leptospirose são a normo e hipocalemia e a não-oliguria. O fato é explicado pelo acometimento principal da leptospira ocorrer no túbulo e interstício. Um estudo envolvendo quase 200 pacientes evidenciou não-oliguria em 67,4% dos casos e documentou a mortalidade 3 vezes maior nos oligúricos (DAHER et al., 2009).

Estudos recentes buscam novos biomarcadores para detecção precoce da disfunção renal nos pacientes com leptospirose. Os achados mais consistentes foram com altos níveis de angiopoietina-2 (Angpt-2) que mostram associação significativa com curso clínico complicado marcado pela ocorrência de LRA, sepse e admissão em unidade de terapia intensiva (LUKASZ et al., 2014). Além disso, biomarcadores de lesão endotelial, em especial, glicocálce foram relacionados ao dano renal mesmo em pacientes com formas brandas de lesão renal aguda (LIBÓRIO et al., 2015). Um estudo multicêntrico recente, avaliou os marcadores uNGAL and pNGAL como promissores na avaliação da LRA na leptospirose (SRISAWAT et al., 2015).

2.7 Icterícia e a Leptospirose

A icterícia está presente em praticamente todos os casos de leptospirose grave, sendo um dos sinais chaves para o diagnóstico presuntivo da doença.

Os estudos bioquímicos em humanos tem demonstrado que concentrações de aspartate transaminase (AST) e alanine transaminase (ALT) são moderadamente aumentados acompanhados de um aumento discreto da fosfatase alcalina (KOBAYASHI, 2001; RAMOS-MORALES et al., 1959). O mecanismo é ainda incerto. A maioria dos relatos mostram alteração na excreção biliar, colestase intrahepática

relatadas a icterícia (BHARTI et al., 2003; HIGGIN; COUSINEAU, 1977; KOBAYASHI, 2001; RAMOS-MORALES et al., 1959). Um estudo recente realizado em animais demonstrou a infiltração da espiroqueta no espaço de Disse, migrando entre os hepatócitos, junções intercelulares e lesando os canalículos biliares. A destruição desses canais coincide com a elevação dos níveis de bilirrubina conjugada, AST e fosfatase alcalina no sangue, enquanto que os valores de ALT e gamaGT elevam discretamente (MIYAHARA et al., 2014).

Em um estudo realizado em Fortaleza, Ceará, observou-se que os níveis de bilirrubina direta estavam associados com a ocorrência de oligúria, mostrando que as alterações colestáticas estão associadas com o desenvolvimento de LRA (DAHER et al., 2009).

2.8 Manifestações Hemorrágicas e a Leptospirose

As hemorragias são descritas tipicamente no pulmão. A síndrome hemorrágica pulmonar é uma das manifestações clássicas da leptospirose grave. A patogênese ainda é pouco compreendida, mas a causa da hemorragia pulmonar está associada a deposição de imunocomplexos e do complemento nos septos alveolares. (CRODA et al., 2010; NALLY et al., 2004). Além disso, um processo difuso de inflamação endotelial, semelhante ao observado na sepse, associado a fenômenos autoimunes e ativação plaquetária contribuem para esse quadro (MEDEIROS; SPICHLER; ATHANAZIO, 2010).

Um estudo com 147 pacientes, no Oceano Índico, mostrou o aumento na incidência das formas pulmonares de leptospirose nessa região. A mortalidade foi de 12.9% e a a ventilação mecânica (OR 20.94) foi fator de risco independente para o óbito foi (PAGANIN et al., 2007). Outros autores já haviam associados ao acometimento pulmonar, mesmo que na ausência de insuficiência renal, a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade elevada (MÁRQUEZ-MARTÍN et al., 2006; SPICHLER et al., 2005; ZAKI; SHIEH, 1996).

2.9 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado no quadro clínico e nos dados epidemiológicos, sendo confirmado por testes laboratoriais. Diante da inespecificidade do quadro inicial, o índice de suspeição clínica deve ser alto, pois a leptospirose, muitas vezes, é confundida com dengue, febre hemorrágica por hantavírus, meningite viral ou bacteriana, malária ou hepatites virais.

A ausência de testes laboratoriais adequados e práticos é o desafio chave para o diagnóstico de leptospirose. Esse fato contribui para o subdiagnóstico da doença e é um obstáculo para a compreensão da história natural da infecção (PICARDEAU et al., 2014).

Cultura e teste de aglutinação microscópica (MAT) são os métodos padrão-ouro para o diagnóstico de leptospirose, entretanto não são úteis para o diagnóstico precoce. A cultura da *Leptospira* é difícil, pois são bactérias de crescimento insidioso e os anticorpos anti-*Leptospira* só começam a ser detectados a partir da segunda semana (LEVETT, 2001a). Ilustrado na figura abaixo.

A detecção precoce, entretanto, é de suma importância, pois as taxas de complicações tendem a ser maiores se o tratamento for adiado por mais de 5 dias (DASSANAYAKE et al., 2009).

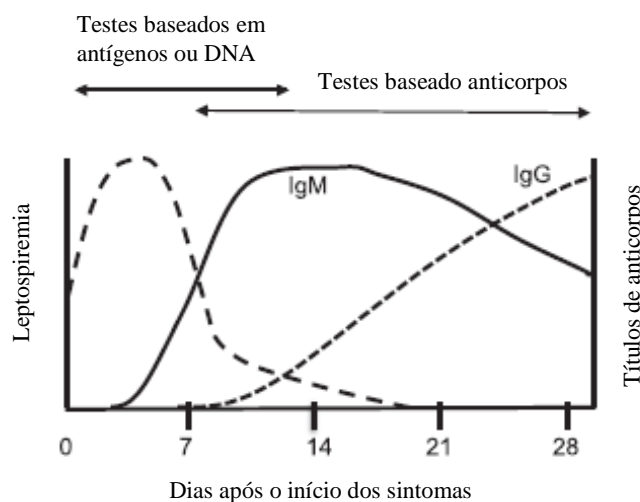


Figura 4. A cinética de infecção pela leptospirose no sangue.
Fonte: PICARDEAU et al., 2014.

Os testes diagnósticos atualmente disponíveis são:

2.9.1 Pesquisa direta

As leptospiras podem ser isoladas do sangue, do líquido cefalorraquidiano e do fluido de dialisato peritoneal durante os dez primeiros dias de doença. Urina pode ser enviada para cultura na primeira semana da doença (HAAKE; LEVETT, 2015). No sangue, a carga bacteriana varia de 10^2 a 10^6 Leptospira por mililitro na fase aguda (AGAMPODI et al., 2012). O limite para detecção determinado como aproximadamente 10^4 leptospiras por mililitro de sangue ou urina. Apesar de relativamente barato, esse teste requer um microscópio de campo escuro que é pouco disponível. Além disso, o microscópio de campo escuro não é tão fidedigno, pois o movimento Browniano das fibrilas de colágeno, as membranas das hemácias e outros artefatos podem ser semelhantes a leptospiras viáveis (VIJAYACHARI et al., 2001).

2.9.2 Teste rápido baseado em ácidos nucleicos

2.9.2.1 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Já foram desenvolvidos e testados em estudos clínicos, mas ainda são pouco utilizados na prática (HAAKE; LEVETT, 2015; ROMERO; YASUDA, 2006). Poucos testes foram validados para o uso em cães e humanos (PICARDEAU et al., 2014). A PCR é precoce e sensível, mas seu custo elevado e a necessidade do controle de alta qualidade são as principais dificuldades para a sua aplicação.

O limite de detecção em ensaios com PCR é em torno de 100-1000 bactérias/mL no sangue ou na urina (PICARDEAU et al., 2014). A positividade do PCR usualmente indica que um dos membros das espécies de Leptospira patogênica está presente na amostra, mas não pode prever o sorovar. Existem muitos métodos de análise pós amplificação, mas poucos foram descritos para identificação do genótipo ou sorovar da leptospira, incluindo *melt curve analysis* (MERIEN et al., 2005) e sequenciamento do DNA (PEREZ; GOARANT, 2010).

2.9.3 Métodos isotérmicos

A amplificação isotérmica mediada por alça (AIMA) tem se mostrado como a mais promissora das técnicas isotérmicas. Contudo os custos são similares aos do PCR em tempo real e não está claro quando esses testes serão economicamente competitivos (PICARDEAU et al., 2014).

2.9.4 Testes rápidos utilizando anticorpos

2.9.4.1 ELISA

As proteínas recombinantes de superfície e lipoproteínas da *Leptospira* têm sido usadas como antígenos. De forma geral, os antígenos utilizados para ELISA podem não ser reconhecidos pela diversidade de cepas circulantes e a sensibilidade é pobre (LEVETT, 2001a; MCBRIDE et al., 2005). Apesar da variedade de performance do ELISA, os estudos mostram que esse ensaio detecta os anticorpos anti-*Leptospira* mais precocemente do que o MAT (PICARDEAU et al., 2014).

2.9.4.2 Outros métodos de detecção rápida por anticorpo

Esses métodos incluem macroaglutinação, ensaios com imunofluorescência, hemaglutinação indireta (IHA), aglutinação por látex e fluxo lateral (LFA) e IgM dipstick lateral flow assays (LFA) e IgM dipstick (MCBRIDE et al., 2005). O LFA é único disponível comercialmente, entretanto esse teste não parece ter ampla abrangência, pois é limitado a detectar anticorpos contra sorovares que não pertencem ao serogrupo *Icterohaemorrhagiae*, o qual é o predominante na zona urbana do Brasil (NABITY et al., 2012).

O método laboratorial conclusivo mais usado para o diagnóstico da leptospirose é o teste de aglutinação microscópica (MAT), entretanto tem alguns fatores complicadores: disponibilidade restrita a centros de referência e a realização preferencial em duas amostras de sangue coletadas com duas semanas de intervalo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade. Os resultados são considerados positivos quando os títulos de anticorpos são quatro vezes superiores ao valor de referência. No Sri Lanka, um estudo evidenciou sensibilidade de 92% e especificidade de 73% para o MAT, considerando-se positivo quando $\geq 1:800$ (DASSANAYAKE et al., 2009).

2.10 Tratamento

O diagnóstico e a instituição de terapia adequada precoce são os pontos cruciais na abordagem do paciente com leptospirose.

Alguns agentes antimicrobianos são ativos *in vitro* contra *Leptospiras*, como as penicilinas, tetraciclina, estreptomicina, azitromicina, cefalosporinas e outros (GRIFFITH; HOSPENTHAL; MURRAY, 2006).

Estudo recente que avaliou 206 pacientes internados por leptospirose, evidenciou a ceftriaxona como um fator protetor para admissão hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva, sugerindo que o seu uso pode prevenir as formas severas da doença (DE FRANCESCO DAHER et al., 2015).

Entretanto o grupo Cochrane, em uma metaanálise realizada em 2012, ao analisar 7 estudos randomizado concluiu não haver evidência suficiente para recomendar ou desaprovar o uso de antibióticos na leptospirose. Entre os sobreviventes que estiveram hospitalizados, a antibioticoterapia pode reduzir o tempo de internamento de dois a quatro dias apesar desse resultado não ter sido estatisticamente significativo. A escolha entre cefalosporina, doxiciclina e penicilina não mostrou impacto na mortalidade nem na duração da febre (BRETT-MAJOR; COLDREN, 2012).

De forma semelhante, uma revisão sistemática com metaanálise de dez estudos clínicos, não evidenciou diferença significativa entre o grupo que usou penicilina e o controle na avaliação da mortalidade, dias de febre, números de pacientes com oligúria e necessidade de diálise (CHARAN et al., 2013).

2.11 Prognóstico e Mortalidade da Leptospirose

Na maioria dos casos, a leptospirose se apresenta de forma branda, portanto seu prognóstico é favorável. No entanto, as taxas de mortalidade atuais variam amplamente de acordo com a apresentação clínica, de 0% em pacientes com doença

branda para mais de 50% em pacientes com hemorragia pulmonar (COSTA et al., 2015a).

Uma revisão sistemática recente mostrou que as taxas de mortalidade mais altas ocorrem em homens mais idosos entre 50 e 59 anos (COSTA et al., 2015b). Outros estudos também documentaram a idade avançada como fator independente para o óbito (DAHER et al., 1999; GOSWAMI et al., 2014). No Brasil, um estudo com 374 pacientes mostrou, além da idade avançada (acima de 60 anos), pressão diastólica abaixo de 60 mmHg, arritmias e oligúria são fatores de risco para mortalidade na lesão renal aguda por leptospirose (DAHER et al., 2011).

2.12 Genoma e Perspectivas

Nos últimos 25 anos, diversas estratégias têm sido desenvolvidas no intuito de aumentar a eficácia das vacinas para leptospirose . O sequenciamento genético da *Leptospira interrogans* sorotipo *Copenhageni* realizado no Brasil (NASCIMENTO et al., 2004) foi um dos principais determinantes nessa evolução.

As vacinas atualmente disponíveis para leptospirose, entretanto, são composta por preparações com células inteiras e sofrem de limitações como baixa eficácia, múltiplos efeitos colaterais, memória imunológica pobre e ausência de proteção cruzada contra diferentes sorovares da *Leptospira* spp (SILVEIRA et al., 2017).

No tocante aos avanços no diagnóstico precoce do dano renal, os marcadores uNGAL and pNGAL se mostraram promissores na avaliação da LRA na leptospirose em um estudo multicêntrico recente (SRISAWAT et al., 2015). Mesmo em pacientes com formas brandas de lesão renal aguda, biomarcadores de lesão endotelial, em especial, glicocálice foram relacionados ao dano renal (LIBÓRIO et al., 2015).

PERGUNTA DE PARTIDA

Ao longo de 30 anos, houve mudança no perfil clínico da leptospirose?

HIPÓTESES

- 1 Ao longo de 30 anos, os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes com leptospirose mudaram;
- 2 Diante da mudança no perfil dos pacientes com leptospirose, houve alteração no desfecho;
- 3 Diante da mudança no perfil dos pacientes com lesão renal aguda secundária à leptospirose, existem critérios para estratificá-los em grupos de risco;
- 4 O uso do antibiótico pode estar associado a redução da mortalidade.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a evolução no padrão clínico, laboratorial, terapêutico e o desfecho dos pacientes internados por leptospirose ao longo de 30 anos.

3.2 Objetivos Específicos

- Ao longo de 30 anos, correlacionar as mudanças clínicas, laboratoriais e terapêuticas com o prognóstico dos pacientes com leptospirose.
- Observar a evolução clínica e laboratorial dos pacientes internados com leptospirose.
- Analisar a antibioticoterapia, outros tratamentos instituídos e as complicações desenvolvidas durante a internação.
- Avaliar os fatores de risco independentes para óbito.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo analítico, quantitativo, retrospectivo do tipo coorte histórica de casos de pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado nos três hospitais terciários de referência para o tratamento de doenças infecciosas da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil – Hospital Geral de Fortaleza, Hospital São José de Doenças Infecciosas e Hospital Universitário Walter Cantídio.

4.3 Definição da População do Estudo

Pacientes internados consecutivamente no período de janeiro de 1985 a julho de 2017, com diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial de leptospirose.

4.3.1 Critério de inclusão

Diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial (teste de aglutinação com titulação maior que 1 : 800 ou ELISA) de leptospirose.

4.3.2 Critério de exclusão

Pacientes com diagnóstico conhecido de hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica \geq 150 mmHg e/ou pressão arterial diastólica \geq 100 mmHg), nefropatia diabética, insuficiência cardíaca, história de doença renal prévia (aguda ou crônica), litíase renal e uso de drogas nefrotóxicas.

4.3.3 Aspectos éticos

Esta pesquisa incorporou os referenciais básicos da Bioética, configurados nos aspectos de autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, preconizados pela Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde–MS/Brasil, recomendados para investigações seres humanos.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado via Plataforma Brasil pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (nº 2.086.850).

4.4 Variáveis Analisadas

Foi utilizado um banco de dados baseado em uma ficha (apêndice) para cada prontuário analisado, contendo os seguintes tópicos:

1. Identificação - idade, gênero, cor, profissão, naturalidade, procedência, endereço e número do prontuário.
2. História clínica - início dos sintomas, sorologia.
3. Avaliação clínica na admissão e durante a internação - manifestações clínicas e sinais vitais (estado geral, pressão arterial, frequência cardíaca, pulso, frequência respiratória).
4. Avaliação laboratorial na admissão e na internação - exames realizados na admissão – ureia, creatinina, potássio, sódio, gasometria arterial, enzimas hepáticas (AST, ALT), hemograma; valores máximos durante a internação de ureia, creatinina e potássio; valores mínimos de potássio, hematócrito e hemoglobina.
5. Definições utilizadas - LRA foi definida de acordo com a classificação mais recente: *KDIGO* (“Summary of Recommendation Statements”, 2012). A creatinina basal foi definida como a de menor valor apresentado durante a internação hospitalar. Hipotensão foi definida como pressão arterial média (PAM) < 60mmHg ou uso de drogas vasoativas. Foram ainda avaliados os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na admissão. Oligúria foi considerada como volume urinário menor do que 400mL/dia, após 24h de reposição volêmica adequada.

6. Classificação KDIGO - cada paciente foi classificado de acordo com os critérios propostos pelo escore KDIGO, conforme a Quadro 1. Foi feita uma classificação na admissão e durante a internação hospitalar, utilizando-se os valores mais altos de creatinina e os menores volumes urinários. Para a análise estatística foi considerada a classificação mais grave apresentada durante a internação por cada paciente.

Quadro 1. Classificação KDIGO para Lesão Renal Aguda

Estágio	Creatinina sérica (Cr)	Volume urinário (VU)
1	1.5–1.9 vezes Cr basal OU aumento da creatinina \geq 0.3 mg/dl	< 0,5mL/kg/h por 6-12h
2	2.0–2.9 vezes Cr basal	< 0,5mL/kg/h por \geq 12h
3	3.0 vezes Cr basal OU aumento na creatinina sérica para \geq 4.0 mg/dl OU início de terapia renal substitutiva	< 0,3mL/kg/h por \geq 24h OU anúria por \geq 12h

Fonte: Adaptado de Kidney International Supplements 2012; 2, 8–12

7. Tratamento e complicações: antibioticoterapia, outros medicamentos utilizados, terapia dialítica, complicações apresentadas durante a internação. Além das indicações clássicas para o tratamento dialítico - uremia, hipervolemia, acidose metabólica ou hipercalemia refratárias ao tratamento clínico. A partir do ano 1996, a hemodiálise foi recomendada precocemente – na admissão a unidade de terapia intensiva e realizada diariamente (DAHER, 2011).

8. Definição dos Grupos de Estudo - os pacientes foram agrupados por década de acordo com a data da admissão. O grupo I engloba dos anos 1985 a 1995, grupo II de 1996 a 2005 e o grupo III de 2006 a 2015. Foi realizada uma comparação entre os dados clínicos, laboratoriais, terapêuticos e desfecho entre as três décadas.

4.5 Análise Estatística

Os dados obtidos após coleta nos prontuários foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2003. Os resultados foram expressos em tabelas com médias (média±DP), medianas, intervalo interquartil e porcentagens no caso de variáveis quantitativas e qualitativas de acordo com a normalidade.

Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação de médias entre três ou mais grupos independentes foi aplicado o teste ANOVA.

Foram realizadas análises univariada e multivariada dos dados clínicos e laboratoriais por meio dos programas SPSS para Windows versão 23.0 (IBM Inc, USA), para a investigação dos possíveis fatores de risco associados a mortalidade.

Os fatores incluídos no modelo multivariado foram aqueles que apresentaram nível de significância estatística < 20% na análise univariada (teste de Mann-Whitney ou teste do Qui-quadrado, conforme apropriado). A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$). O modelo foi construído com técnica de regressão logística múltipla, hierarquizado nos blocos sintomas, exames laboratoriais 1 e 2, e outras variáveis, com técnica de *backward stepwise*.

5 RESULTADOS

5.1 Características Epidemiológicas da População Estudada e Manifestações Clínicas à Admissão Hospitalar

Foram incluídos no estudo 507 pacientes, com média de idade de $37,3 \pm 15,9$ anos, sendo 418 (82,4%) do gênero masculino. O tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de $7,3 \pm 3,9$ dias, e o tempo médio de internação foi de $10,4 \pm 7,5$ dias (mediana de 9 dias). Quanto à procedência, 226 pacientes eram de Fortaleza (63,1%) e 132 (36,9%) do restante do Estado do Ceará.

Com relação aos sinais vitais à admissão, a pressão arterial sistólica média era de 112 ± 21 mmHg (mediana de 110 mmHg), e a pressão arterial diastólica era de 69 ± 15 mmHg (mediana de 70 mmHg). A temperatura média foi $37,3 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ (mediana $37,0^{\circ}\text{C}$), frequência cardíaca $96,8 \pm 18$ bpm (mediana de 96 bpm) e respiratória 26 ± 10 irpm (mediana de 22 irpm).

As características demográficas e clínicas são mostradas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características gerais dos 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015

	N=507 (100%)
Idade média (anos)*	37,3±15,9
Gênero	
<i>Masculino</i>	418 (82,4%)
<i>Feminino</i>	89 (17,6%)
Procedência	
<i>Fortaleza</i>	226 (63,1%)
<i>Outras cidades do Estado</i>	132 (36,9%)
Tempo entre início dos sintomas até a admissão (dias)	7±4
Tempo de internação (dias)	10,4±7,5

Valores expressos como Média±Desvio Padrão ou Valores absolutos e Porcentagens.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 2. Sinais e sintomas apresentados à admissão hospitalar em 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015

	N / N Apresentados	%
Febre	448 / 476	94,1
Mialgia	401 / 476	84,2
Icterícia	351 / 476	73,7
Cefaleia	317 / 472	67,2
Dor na panturrilha	236 / 346	64,8
Vômitos	296 / 475	62,3
Dor abdominal	157 / 345	45,5
Calafrios	204 / 470	43,4
Astenia	154 / 350	44,0
Anorexia	173 / 387	44,7
Colúria	141 / 346	40,8
Diarreia	187 / 473	39,5
Desidratação	185 / 472	39,2
Tosse	126 / 347	36,3
Dispneia	141 / 473	29,8
Oligúria	130 / 469	27,7
Náusea	86 / 344	25,0
Palidez	90 / 346	26,0
Hepatomegalia	117 / 473	24,7
Dor epigástrica	69 / 345	20,0
Tontura	58 / 347	16,7
Sufusão conjuntival	75 / 462	16,2
Artralgia	74 / 468	15,8
Crepições	68 / 468	14,5
Hemoptise	59 / 469	12,6
Exantema / Rash	37 / 344	10,8
Hipotensão	35 / 343	9,9
Disúria	30 / 344	8,7
Arritmia	24 / 295	8,1
Linfadenomegalia	27 / 345	7,8
Agitação	19 / 325	5,8
Pulso rápido e débil	19 / 344	5,5
Esplenomegalia	16 / 385	4,2

Fonte: Elaborada pela autora.

5.2 Exames Laboratoriais à Admissão Hospitalar

Os exames laboratoriais à admissão mostraram ureia $124,6 \pm 86,4$ mg/dL, creatinina $2,8 \pm 2,7$ mg/dL, potássio $3,8 \pm 1,0$ mEq/L, pH arterial $7,36 \pm 0,09$, HCO_3 $18,7 \pm 4,7$ mEq/L, Ht $33,1 \pm 15,6\%$, Hb $11,0 \pm 2,1$ g/dL, leucócitos $13.951 \pm 11.601/\text{mm}^3$ e plaquetas $113.354 \pm 106.177/\text{mm}^3$. As médias e desvios-padrão dos exames laboratoriais estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Exames laboratoriais à admissão hospitalar em 507 pacientes com à leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015

	Média	Desvio-padrão
Ureia (mg/dL)	124,6	86,4
Creatinina (mg/dL)	2,8	2,7
Potássio (mEq/L)	3,8	1,0
pH arterial	7,36	0,09
HCO_3 (mEq/L)	18,7	4,7
Hemoglobina (g/dL)	11	2,1
Hematócrito (%)	33,1	15,6
Leucócitos (/mm ³)	13.951	11.601
Plaquetas (/mm ³)	113.354	106.177
AST (U/L)	143,5	203,6
ALT (U/L)	99,9	155,4
Bilirrubina total (mg/dL)	9,56	10,56
Bilirrubina direta (mg/dL)	9,18	8,78
TAP (%)	76	23

AST- aspartato aminotransferase, ALT- alanina aminotransferase, TAP- tempo de ativação da protrombina.

Fonte: Elaborada pela autora.

5.3 Comparação das Características Demográficas e Clínicas, de acordo com as décadas (grupo I – 1985 a 1995, grupo II - 1996 a 2005, grupo III – 2006 a 2015)

Eram 86 pacientes do grupo I, 187 no grupo II e 234 no grupo III. Em todos os grupos, há uma predominância masculina (76,7%, 80,7%, and 85,9%, respectivamente). Os pacientes do grupo I tinham maior média de idade ($43,2 \pm 17,8$

vs. $34,4 \pm 13,7$ vs. $37,3 \pm 16,2$ anos, respectivamente, $p < 0,0001$). O tempo entre o início dos sintomas e a admissão foi de aproximadamente 7 dias em todos os grupos. O tempo de internação variou entre os três grupos, sendo maior no grupo I ($13,2 \pm 8,7$ vs. $8,1 \pm 5,0$ vs. $11,1 \pm 8,2$ dias, respectivamente, $p < 0,0001$).

A comparação das características clínicas entre os pacientes, de acordo com os grupos I, II e III, está mostrada nas Tabela 4 e 5.

Tabela 4. Comparação dos dados demográficos entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.

	Grupo I 1985 – 1995 (N = 86)	Grupo II 1996 – 2005 (N = 187)	Grupo III 2006 – 2015 (N = 234)	P
Idade (anos)	43,2±17,8	34,4±13,7	37,3±16,2	< 0,0001
Gênero				
<i>Masculino (%)</i>	66 (76,7)	151 (80,7)	201 (85,9)	0,121
<i>Feminino (%)</i>	20 (23,3)	336 (19,3)	33 (14,1)	
Tempo de internação (dias)	13,2±8,7	8,1±5,0	11,1±8,2	< 0,0001
Tempo entre o início dos sintomas e a admissão (dias)	7±2	7±3	7±5	0,822
Mortalidade (%)	22	14	11,6	0,060

Teste ANOVA. Valores expressos em média±desvio padrão. Significativo $P < 0,05$.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 5. Comparação dos dados clínicos entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.

	1985 – 1995 (N = 86)	1996 – 2005 (N = 187)	2006 – 2015 (N = 234)	P
<i>Sinais and sintomas</i>				
Arritmias (%)	17 (20)	6 (11)	1 (0,6)	<0,0001
Calafrios (%)	57 (67)	90 (56,3)	57 (25,3)	<0,0001
Cefaléia (%)	56 (65,9)	129 (79,6)	132 (58,7)	<0,0001
Crepitações (%)	12 (14)	36 (22,8)	20 (8,9)	0,001
Confusão Mental (%)	18 (21,2)	4 (9,5)	0 (0)	<0,0001
Desidratação (%)	51 (60)	93 (57,4)	41 (18,2)	<0,0001
Dispnea (%)	1 (1,2)	69 (42,3)	71 (31,6)	<0,0001
Dor em panturrilhas (%)	70 (82,4)	57 (80,3)	109 (52,4)	<0,0001
Edema de membros inferiores (%)	12 (14,1)	24 (45,3)	21 (15,4)	<0,0001
Febre (%)	84 (98,8)	159 (95,8)	205 (91)	0,019
Icterícia (%)	84 (98,8)	141 (84,9)	126 (56)	<0,0001
Infecções Secundárias (%)	10 (11,8)	12 (7,7)	9 (4)	0,041
Mialgia (%)	78 (91,8)	157 (94,6)	166 (73,8)	<0,0001
Petequias (%)	11 (12,9)	32 (20,8)	8 (3,6)	<0,0001
Taquipneia (%)	17 (20)	53 (33,5)	20 (8,9)	<0,0001
Oligo/Anúria (%)	20(23,5)	53 (33,3)	57(25,3)	0,143
<i>Sinais Vitais</i>				
PAS (mmHg)	110,0±20,3	108,1±19,7	116,4±21,3	0,001
PAD (mmHg)	66,5±16,1	67,4±14,2	72,3±15,4	0,002
FC (/min)	-	97,3±17,3	96,6±18,4	0,786
FR (/min)	-	26±8	26±10	0,716

FC- frequência cardíaca, FR- frequência respiratória, PAS- pressão arterial sistólica, PAD- pressão arterial diastólica. Teste ANOVA. Significativo P<0,05.

Fonte: Elaborada pela autora.

Com relação as características clínicas, é importante ressaltar o decréscimo progressivo na frequência das arritmias (20% vs. 11,1% vs. 0,6%, respectivamente, $p < 0,0001$), calafrios (67,1% vs. 56,3% vs. 25,3%, respectivamente, $p < 0,0001$), desidratação (60% vs. 57,4% vs. 18,2%, respectivamente, $p < 0,0001$), confusão mental (21,2% vs. 9,5% vs. 0%, respectivamente, $p < 0,0001$), icterícia (98,8% vs. 84,9% vs. 56%, respectivamente, $p < 0,0001$), and infecções secundárias (11,8% vs. 7,7% vs. 4,0%, respectivamente, $p = 0,04$).

Em relação aos sinais vitais à admissão, vide tabela 5, o aumento linear nos níveis de pressão diastólica (66,5 ± 16,1 vs. 67,4 ± 14,2 vs. 72,3 ± 15,4 mmHg, respectivamente, $p < 0,002$) merece destaque.

5.4 Comparação dos Exames Laboratoriais de acordo com as décadas

Os exames laboratoriais à admissão mostraram elevação consecutiva nos níveis de hemoglobina ($10,3 \pm 1,9$ vs. $10,8 \pm 2,0$ vs. $11,5 \pm 2,1$ g/dL, respectivamente, $p < 0,0001$) e plaquetas ($57,9 \pm 52,6$ vs. $80,1 \pm 68,8$ vs. $107,1 \pm 99,7 \times 10^9/L$, respectivamente, $p < 0,0001$). Em contrapartida, a bilirrubina direta apresentou queda década após década ($15,1 \pm 10,1$ vs. $11,7 \pm 8,4$ vs. $5,5 \pm 6,3$ mg/dL, respectivamente, $p < 0,0001$). As médias e desvios-padrão dos exames laboratoriais estão resumidos na Tabela 6.

No que tange a função renal, houve decréscimo progressivo nos valores séricos de ureia ($190 \pm 92,7$ vs. $135 \pm 79,5$ vs. $95,6 \pm 73,3$ mg/dL, respectivamente, $p < 0,0001$) e creatinina ($5,8 \pm 2,9$ vs. $3,8 \pm 2,6$ vs. $3,0 \pm 2,5$ mg/dL, respectivamente, $p < 0,0001$), evidenciando a ocorrência de formas leves de LRA na última década.

Tabela 6. Comparação dos dados laboratoriais entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.

Parâmetros	1985 – 1995 (N = 86)	1996 – 2005 (N = 187)	2006 – 2015 (N = 234)	P
Creatinina (mg/dL)	5,8 ± 2,9	3,8 ± 2,6	3,0 ± 2,5	<0,0001
Ureia (mg/dL)	190,1±92,7	135,3±79,5	95,6±73,3	<0,0001
Potássio (mEq/L)	4,0±1,0	3,6±1,1	3,9±1,9	0,019
Sódio (mEq/L)	-	132,3±6,3	133,2±14,5	0,583
AST (U/L)	75,5±54,5	141,1±145,3	169,9±259,2	0,006
ALT (U/L)	51,9±33,5	102,4 ±122,9	116,0 ±196,0	0,019
LDH (U/L)	595,7 ± 249,0	719,7 ± 482,4	890,7 ± 634,8	0,048
CPK (U/L)	289,5±395,6	1358,5±3550	1799±4163,7	0,164
Albumina (g/dL)	-	3,05±1,1	3,16±0,5	0,545
Bilirrubina Direta (mg/dL)	15,1±10,1	11,7 ±8,4	5,5±6,3	<0,0001
Bilirubina Indireta (mg/dL)	5,6±4,4	5,3±5,2	2,5±4,0	<0,0001
Hematocrito (%)	32,3±5,9	32,0±6,2	34,2±21,8	0,376
Hemoglobina (g/dL)	10,3±1,9	10,8±2,0	11,5±2,1	<0,0001
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	16.34±10.84	12.96±6.4	13.6±14.2	0,110
Plaquetas(10 ³ /mm ³)	-	94.75±82.73	123.048±115.493	0,021
pH sérico	7,37±0,11	7,36±0,08	7,37±0,08	0,747
Bicarbonato (mEq/L)	18,8±6,6	18,8±4,4	18,3±4,7	0,668
SaO ₂ (%)	-	93,0±8,9	93,1±8,9	0,944

AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; LDH, lactato desidrogenase; CPK, creatina fosfoquinase; SaO₂, saturação de oxigênio. Teste ANOVA. Valores expressos como Média±Desvio Padrão ou Valores absolutos e Porcentagens. Significativo P<0,05.

Fonte: Elaborada pela autora.

5.5 Avaliação de Lesão Renal Aguda

O critério utilizado para definição de lesão renal aguda foi o KDIGO que possui 3 estágios de severidade do dano. A figura 1 ilustra a distribuição dos estágios do dano renal em cada década. A LRA grave (KDIGO 3) caiu a cada década (96,3%, 70,1% and 57,4%, $p < 0.0001$) conforme ilustrado na figura 1.

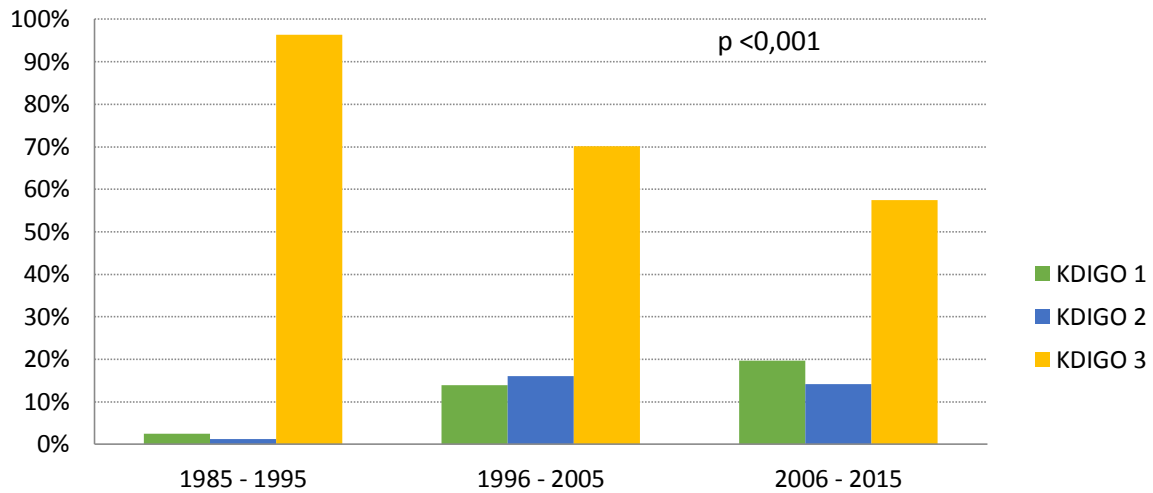


Figura 5. Estágios da LRA, de acordo com o critério KDIGO, nos pacientes com leptospirose nas 3 décadas em Fortaleza, Ceará, Brasil.

5.6 Comparação da Terapêutica Instituída de acordo com as décadas e Correlação com o Desfecho

O uso de antibióticos teve aumento progressivo e consistente (43,8%, 93,8%, and 94,5%, respectivamente, $p < 0,0001$). Por outro lado, a necessidade de diálise apresentou queda importante (75,6%, 29,5%, and 31,6%, respectivamente, $p < 0,0001$). Houve mudança na orientação para o tipo de terapia de substituição renal a partir da 2^a. década, sendo a hemodiálise o método preferível desde então.

Com relação ao status hemodinâmico, o uso de vasoconstritores só pode ser avaliado nas duas últimas décadas e evidenciou queda significativa na terceira (31,0% vs. 16,1%, $p = 0,026$). Os dados são mostrados na tabela 7.

Tabela 7. Comparação da terapia instituída entre 507 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2015, de acordo com a década de admissão.

	1985 – 1995 (N = 86)	1996 – 2005 (N = 187)	2006 – 2015 (N = 234)	P
Vasoconstritores (%)	-	9/29 (31,0)	31/193 (16,1)	0,026
Antibioticoterapia	14/32 (43,8)	114/141 (80,8)	189/200 (94,5)	<0,0001
Ceftriaxona (%)	9/14 (64,3)	0/3 (0)	125/184 (67,9)	0,046
Penicilina (%)	7/31 (22,6)	114/138 (82,6)	64/225 (28,4)	<0,0001
Diuréticos (%)	3/26 (11,5)	10/29 (34,5)	42/193 (21,8)	0,118
Necessidade de diálise (%)	65/86 (75,6)	54/183 (29,5)	74/234 (31,6)	<0,0001
Hemodialise (%)	3 (4,6)	53 (98,1)	67 (90,5)	<0,0001
Peritoneal diálise (%)	62 (95,4)	1 (1,9)	7 (9,5)	<0,0001

Teste ANOVA. Significativo P<0,05.

Fonte: Elaborada pela autora.

Diante de tantas mudanças ao longo das décadas, a mortalidade também alterou bastante. Foi evidenciada nítida tendência a redução progressiva (22%, 14% e 11,6%, respectivamente, $p = 0,060$), como ilustrado na Figura 6.

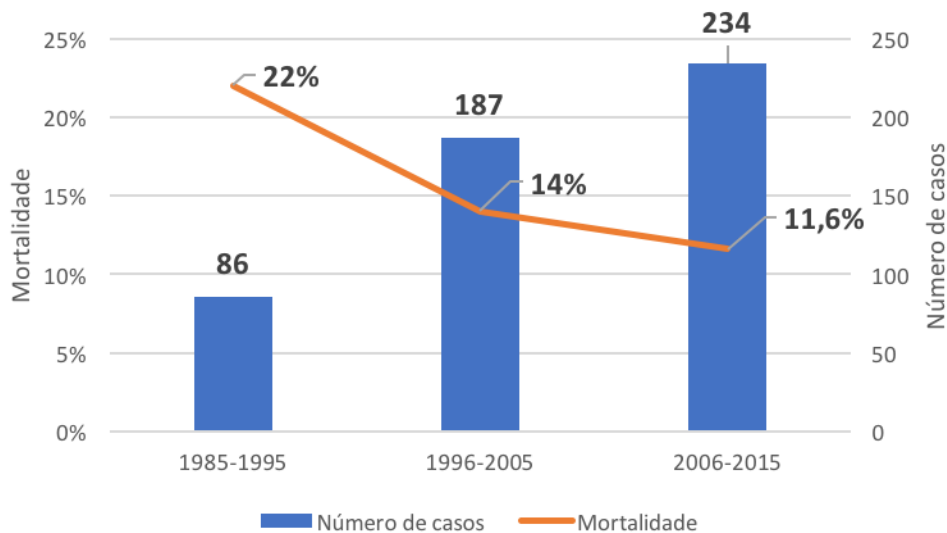


Figura 6. Queda da mortalidade na leptospirose ao longo das 3 décadas.

5.7 Fatores de Risco para Óbito

A comparação entre os pacientes sobreviventes com os que foram a óbito pode ser observada nas Tabelas 8 e 9. Ao longo da pesquisa foram acrescentados os

pacientes catalogados nos anos de 2016 e primeiro semestre de 2017 para a análise de fatores de risco, totalizando 526 pacientes. A mortalidade geral foi de 13,9%.

Tabela 8. Comparação das características clínicas de 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, entre os sobreviventes e os que foram a óbito.

	n*	Óbito (n=73)	Não óbito (n=453)	P
Gênero	526			0,016
<i>Masculino</i>		53 (12,2%)	381 (87,7%)	
<i>Feminino</i>		20 (21,7%)	72 (78,3%)	
Idade (anos)	526	50 (34 – 60)	34 (24 – 45)	<0,0001
Tempo de internação (dias)	470	3,5 (1-7)	9 (7-13)	<0,0001
FC admissão (bpm)	280	110 (99-120)	95 (82-107)	<0,0001
FR admissão (rpm)	249	28 (22-34)	22 (20-28)	0,006
PAsis admissão (mmHg)	438	110 (96-130)	110 (100-127)	0,475
PAdis admissão (mmHg)	435	60 (54-70)	70 (60-80)	<0,0001
Sinais e Sintomas				
<i>Agitação</i>	345	7/40 (35,0%)	13/305 (4,3%)	0,001
<i>Arritmia</i>	315	9/44 (20,5%)	16/271 (5,9%)	0,001
<i>Cefaleia</i>	492	28/61 (45,9%)	297/431 (68,9%)	0,001
<i>Crepitações pulmonares</i>	488	16/61 (26,2%)	54/427 (12,6%)	0,005
<i>Desidratação</i>	492	23/61 (37,7%)	165/430 (38,4%)	0,920
<i>Dispneia</i>	493	17/60 (28,3%)	133/432 (30,8%)	0,699
<i>Febre</i>	496	54/61 (88,5%)	412/434 (94,9%)	0,046
<i>Hipotensão</i>	373	9/41 (22,0%)	32/331 (9,7%)	0,018
<i>Icterícia</i>	495	51/61 (83,6%)	312/434 (71,9%)	0,053
<i>Mialgia</i>	496	44/61 (72,1%)	374/434 (86,2%)	0,005
<i>Oligúria</i>	488	29/61 (47,5%)	104/427 (24,4%)	<0,0001
<i>Pulso rápido</i>	363	5/40 (12,5%)	13/322 (4,0%)	0,020
<i>Síncope</i>	360	5/40 (12,5%)	15/320 (4,7%)	0,042
<i>Vômitos</i>	494	40/61 (65,6%)	266/473 (61,4%)	0,533
Necessidade de diálise	521	44/73 (60,3%)	155/448 (34,6%)	<0,0001
Antibioticoterapia	286	32/34 (94,1%)	237/248 (95,6%)	0,706
Vasoconstritor	219	25/31 (80,6%)	26/188(12,1%)	<0,0001
LRA	526	55/73 (75,3%)	237/453 (52,3%)	0,001

*Número de pacientes com a informação no prontuário. PAsis- pressão arterial sistólica, PAdis- pressão arterial diastólica, FC- frequência cardíaca, FR- frequência respiratória, LRA- lesão renal aguda. Teste *t-Student* e Exato de *Fisher*. Significativo $P < 0,05$.

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil ou valores absolutos e porcentagens.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 9. Comparação dos exames laboratoriais de pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, entre os sobreviventes e os que foram a óbito.

	Óbito (n=73)	Não óbito (n=453)	P
Ur adm (mg/dL)	134 (98 – 178)	103 (53 – 165)	0,003
Cr adm (mg/dL)	4,0 (2,1 – 6,0)	2,8 (1,3 – 5,2)	0,005
K adm (mEq/L)	3,8 (3,4 – 4,5)	3,7 (3,2 - 4,3)	0,319
pH arterial adm	7,34 (7,29-7,40)	7,39 (7,33 – 7,43)	<0,0001
HCO₃ adm (mEq/L)	16,1 (13,2-18,3)	19,8 (16,1-22,9)	<0,0001
CK adm (UI/L)	288 (63 - 1004)	145 (55-1067)	0,474
LDH adm (UI/L)	810 (517 - 1317)	609 (430-848)	0,146
BD adm (mg/dL)	13 (6,2 - 17,8)	6,1(1,3-13,6)	<0,0001
BI adm (mg/dL)	4 (1,2 - 8,0)	1,9 (0,6 – 4,9)	<0,0001
Albumina adm (g/dL)	2,8 (2,6 – 3,4)	3,2 (2,8 – 3,5)	0,169
AST adm (UI/L)	117 (65 - 249)	79 (45 – 160)	0,002
ALT adm (UI/L)	72 (44 – 127)	60 (38 – 100)	0,276
Ht adm (%)	29,9 (25,5 – 34,3)	33,4 (29,0 – 37,6)	<0,0001
Hb adm (g/dL)	10,0 (8,7 – 11,6)	11,4 (9,8 – 12,45)	<0,0001
Leucócitos adm (x1/mm³)	12340 (8650 – 20735)	11900 (8500 – 15720)	0,138
Plaquetas adm (x1/mm³)	46500 (20500 – 93500)	78000 (45000 – 163000)	<0,0001
TAP adm (%)	75 (60 – 81)	80 (65 – 100)	0,170

Ur_{adm}- ureia na admissão, Cr_{adm}- creatinina na admissão, K_{adm} – potássio na admissão, HCO₃ adm- bicarbonato na admissão, CK- creatinafosfoquinase, LDH- desidrogenase láctica, AST- aspartato aminotransferase, ALT- alanina aminotransferase, Ht adm- hematócrito na admissão, Hb adm- hemoglobina na admissão, Leucócitos_{adm}- leucócitos à admissão, BD- bilurrubina direta, BI- bilirrubina indireta, TAP_{adm}- tempo de ativação da protrombina à admissão. Teste *t-Student* e Exato de *Fisher*. Significativo P<0,05.

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil ou valores absolutos e porcentagens.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os fatores de risco para óbito, de acordo com a análise bivariada, foram sexo, idade, agitação, arritmia, crepitações pulmonares, oligúria, pulso rápido, hipotensão, vasoconstrictor, necessidade de diálise e transfusão de concentrado de plaquetas. Os dados admissionais de frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial diastólica e os exames hemoglobina, hematócrito, plaquetas, pH, bicarbonato, bilirrubinas e TGO também foram fatores de risco para óbito. Conforme tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Fatores de risco para óbito entre 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise bivariada das variáveis categóricas.

	OR	IC 95%	P
Sexo feminino	1,997	1,126 – 3,541	0,016
Agitação	4,765	1,776-12,782	0,001
Arritmia	4,09	1,6-9,97	0,001
Crepitações pulmonares	2,456	1,298-4,648	0,005
Oligúria / Anúria	2,828	1,665-4,804	< 0,001
Pulso rápido	3,396	1,143-10,090	0,020
Hipotensão	2,628	1,152-5,994	0,018
Vasoconstritor	30,128	11,298-80,344	< 0,001
Necessidade de diálise	2,868	1,726-4,765	< 0,001
Concentrado de plaquetas	4,900	1,752-13,702	< 0,001

Teste de *Qui-quadrado*. Significativo $P < 0,05$. Fonte: Elaborada pela autora

Tabela 11. Fatores de risco para óbito entre 526 pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise bivariada das variáveis contínuas.

	OR	P
Idade (anos)	-	< 0,001
PAdis adm	-	< 0,001
FC adm	-	< 0,001
FR adm	-	0,006
Hb adm	-	< 0,001
Ht adm	-	< 0,001
Plaquetas adm	-	< 0,001
BD adm	-	< 0,001
BI adm	-	0,005
AST adm	-	0,002
HCO₃ adm	-	< 0,001
pH adm	-	< 0,001

PAdis adm- pressão diastólica admissional, FCadm – frequência cardíaca admissional, FR- frequência respiratória admissional, Hb adm- hemoglobina na admissão, Ht adm- hematócrito na admissão, BDadm – bilirrubina direta na admissão, BIadm – bilirrubina indireta na admissão, ASTadm- aspartato aminotransferase admissional, HCO₃ adm- bicarbonato na admissão, pHadm – pH na admissão. Teste de *Mann-Whitney*. Significativo $P < 0,05$. Fonte: Elaborada pela autora

Os fatores de risco para óbito, de acordo com a análise multivariada foram idade, pressão arterial diastólica e bilirrubina direta, referentes aos valores medidos na admissão hospitalar (tabela 12).

Tabela 12. Fatores de risco para óbito entre pacientes com leptospirose internados em hospitais terciários de Fortaleza, Ceará, Brasil, 1985-2017, segundo análise multivariada.

	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,114	1,021-1,216	0,015
FR adm	1,101	0,991-1,223	0,072
BD adm	1,194	1,005-1,417	0,043
PAdis adm	0,837	0,726-0,965	0,014

FR- frequência respiratória, BD- bilirrubina direta, PAdis- pressão arterial diastólica.

OR odds ratio. IC 95 %: intervalo de confiança 95 %. Regressão logística e a análise multivariada foi realizada para fazer esta comparação. Significativo $P < 0,05$.

Fonte: Elaborada pela autora

6 DISCUSSÃO

Este estudo compreende o período desde a documentação dos primeiros casos descritos no Ceará até os dias atuais, sendo a avaliação mais extensa no perfil clínico na leptospirose na região.

É o primeiro estudo na literatura que avalia dados de pacientes com leptospirose ao longo de 3 décadas. Diferenças nos padrões clínicos e laboratoriais foram avaliados ao longo desse período, bem como alteração no tratamento. Mudanças importantes foram observadas, incluindo uma redução na gravidade da lesão renal e taxa de mortalidade.

A leptospirose é um sério problema de saúde pública com alta prevalência na zona tropical, incluindo o Brasil (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010; MCBRIDE et al., 2005; SLACK, 2010). Apesar dos avanços feitos no entendimento da patogênese da doença, entretanto a mortalidade permanece alta. Foi mostrado que os programas educacionais em áreas endêmicas tem importante impacto prognóstico (DAHER et al., 2011). Houve uma clara melhora no diagnóstico de leptospirose, principalmente pela maior suspeição dos médicos diante do diagnóstico diferencial das afecções febris nos países tropicais como também ao aumento com doenças febris afetando viajantes nos países desenvolvidos (MCBRIDE et al., 2005; RICALDI; VINETZ, 2006; WAGGONER et al., 2015).

6.1 Características Epidemiológicas

Em concordância com os estudos prévios, a maioria dos pacientes era homem. O sexo masculino tem sido extensivamente associado a maior risco de leptospirose devido a fatores ocupacionais, como abatedores e de limpeza em esgotos, como também militares. Consequentemente, os homens são mais expostos a *Leptospira*. (MIKULSKI et al., 2015; SARKAR et al., 2002). Além disso, os pacientes diagnosticados nas últimas duas décadas eram significativamente mais jovens do que os da primeira década. Esse fato pode ter influenciado fortemente a redução da mortalidade e presença de formas menos graves da doença nos últimos anos, pois pacientes mais idosos tem mais comorbidades e maior risco de morte. A idade

avançada e a presença de comorbidades tem sido extensamente associadas a morte em pacientes com leptospirose (DAHER et al., 1999; DUPONT et al., 1997; KO et al., 1999; TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015).

O tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospital manteve-se praticamente o mesmo, enquanto que a permanência hospitalar decresceu. Esse fato provavelmente reflete formas mais brandas da doença, o que pode ser atribuído a melhores condições sanitárias no Brasil e ao diagnóstico precoce. Condições sanitárias ruins tem sido fortemente associadas ao desenvolvimento de leptospirose em diversos países (MWACHUI et al., 2015). Em adição, na primeira década estudada, apenas pacientes com formas graves da doença devem ter sido diagnosticados e hospitalizados. O diagnóstico e hospitalização de casos menos graves tem sido mais frequentes nos últimos anos, provavelmente, devido a programas de educação médica mais eficientes (DAHER et al., 2011). O diagnóstico precoce de leptospirose tem sido associado a menos complicações e a recuperação mais rápida (DAHER; DE ABREU; DA SILVA JUNIOR, 2010; DUPONT et al., 1997; SPICHLER et al., 2008).

6.2 Manifestações Clínicas e Laboratoriais

A apresentação clínica admissional dos pacientes com leptospirose nesse estudo tornou-se mais branda na última década, o que contrasta com estudos anteriores. Houve redução progressiva em algumas manifestações ameaçadoras a vida, como arritmias, desidratação, confusão mental, icterícia e infecções secundárias, sugerindo uma diminuição da leptospirose grave, principalmente na última década.

Mudanças nos parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos foram observados, incluindo redução nos níveis de bilirrubinas e aumento das plaquetas e hemoglobina. A melhora do perfil hemodinâmico dos pacientes na admissão foi demonstrado pelos maiores níveis de pressão arterial, confirmando a presença de formas mais brandas na última década. Hiperbilirrubinemia é extremamente comum em pacientes com leptospirose, mais frequentemente em associação a rash cutâneo, caracterizando o padrão de “icterícia rubínica” (PUCA et al., 2016). Níveis elevados de bilirrubina e icterícia foram associados a morte e desfechos ruins na leptospirose (ABGUEGUEN

et al., 2008; DE FRANCESCO DAHER et al., 2015; HERRMANN-STORCK et al., 2010), a queda nesses níveis nas últimas décadas também reflete uma redução na severidade da doença. Aumento nos índices hematimétricos, incluindo hemoglobina e plaquetas, corroboram com a redução da gravidade da doença e podem ter contribuído para redução da mortalidade. Anemia é um achado comum em pacientes com leptospirose e tem sido associada a doença grave e prognóstico reservado (DE SILVA et al., 2014; PRABHU; S; RAMESH, 2016). Além disso, a trombocitopenia é extremamente frequente e, muitas vezes, é associada a fenômenos hemorrágicos e complicações. Esse achado está fortemente associado à mortalidade e gravidade da doença. Em um estudo pequeno, a plaquetopenia foi incluída como parâmetro em um escore diagnóstico para leptospirose (RAJAPAKSE et al., 2016; SPICHLER et al., 2008). Em um estudo realizado em Porto Rico, leucocitose foi associada a desfechos fatais (SHARP et al., 2016). No presente estudo, a elevação da leucometria pode ter resultado de uma apresentação mais grave na admissão e uma possível infecção secundária.

A presença de arritmias é um fator preditor de morte na leptospirose. Arritmias são as manifestações cardíacas mais comuns e, geralmente, são decorrentes de distúrbios eletrolíticos, como hipocalcemia e hipocalcemia, secundários a lesão renal aguda (NAVINAN; RAJAPAKSE, 2012; SACRAMENTO et al., 2002; SOARES et al., 2017). Anormalidades eletrocardiográficas têm sido descritas como fatores de risco para o óbito em pacientes com leptospirose (DAHER et al., 1999; DUPONT et al., 1997).

6.3 Lesão Renal Aguda, Terapêutica e Desfecho

Houve uma significativa redução dos níveis de uréia e creatinina séricas nos pacientes incluídos no presente estudo. Uma redução progressiva dos casos de lesão renal grave (KDIGO 3) em cada década também foi mostrado, sugerindo diagnóstico precoce e tratamento. Conseqüentemente, menos terapia de substituição renal foi necessária ao longo das últimas décadas, um fator relevante que contribuiu para a diminuição da mortalidade, uma vez que o comprometimento renal está fortemente associado a um maior risco de morte em leptospirose (DAHER et al., 2008; SILVA JÚNIOR et al., 2011; TELES et al., 2016). A leptospirose é uma causa significativa de lesão renal em países tropicais de baixa e média renda (BOUCHARD; MEHTA, 2016).

O acometimento renal é um componente importante da forma grave de leptospirose (síndrome de Weil), levando a várias complicações. Encaminhamento para cuidados intensivos, incluindo uma consulta nefrologista, bem como a implementação precoce de diálise, parece ser essencial para retardar a progressão da lesão renal e para o decréscimo da mortalidade (ANDRADE; CLETO; SEGURO, 2007).

Em relação a terapia de substituição renal, a diálise peritoneal intermitente (DPI) foi o método predominante no período de 1985 a 1996, utilizado em 95,4% dos pacientes que precisavam de diálise; a hemodiálise diária (DHD) foi o método mais frequentemente utilizado no período de 1997 a 2015. A instituição de hemodiálise precoce (< 24 h após o diagnóstico de lesão renal) em vez de DPI foi essencial para o melhor prognóstico dos pacientes na segunda e terceira décadas do estudo, com benefícios comprovados em pacientes com leptospirose (ANDRADE; CLETO; SEGURO, 2007). Além disso, supõe-se que a redução do desenvolvimento e da gravidade da lesão renal, bem como o estabelecimento de terapia de reposição renal precoce e eficaz foram pontos-chave na redução da mortalidade nestes pacientes nos últimos anos.

Apesar da meta-análise realizada pelo grupo Cochrane em 2012 (BRETT-MAJOR; COLDREN, 2012) ter concluído que não existem evidências suficientes para favorecer ou desestimular o uso de antibióticos na leptospirose. Na prática clínica, a antibioticoterapia é instituída o mais precoce possível, pois acredita-se que o aumento do uso provavelmente contribuiu para uma redução da mortalidade, uma vez que a utilização de antibióticos tem sido associada a um menor período de permanência hospitalar, formas mais brandas de lesão renal e menor necessidade de diálise (DAHER et al., 2012), bem como redução da taxa de admissão da UTI (DE FRANCESCO DAHER et al., 2015).

No presente estudo, houve aumento progressivo da utilização de antibióticos ao longo das décadas (43,8%, 93,8% e 94,5%, respectivamente, $p < 0,001$), apesar de não ter sido diretamente associado a um declínio na mortalidade de acordo com a análise multivariada.

Uma tendência clara de diminuição da mortalidade foi vista ao longo destas três décadas (diminuindo de 22% para 14% e, em seguida, para 11,6% na última década), o que provavelmente reflete o rápido diagnóstico das complicações e a instituição de tratamento adequado precocemente.

Os fatores de risco independentes para óbito foram idade, pressão arterial diastólica e bilirrubina direta, referentes aos valores medidos na admissão hospitalar. Os dados estão em concordância com os resultados da revisão sistemática recentemente publicada que evidenciou mortalidade maior nos pacientes ictericos (19.1%), naqueles com falência renal (12.1%) e nos idosos (60%) (TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015). Assim como em um estudo indiano com mais de 100 pacientes, foi evidenciado que idade avançada, antibioticoterapia tardia, valores elevados de bilirrubina, fosfatase alcalina, leucometria e relação TGO/TGP são fatores preditores para mortalidade (GOSWAMI et al., 2014).

Este estudo apresenta algumas limitações por ser de caráter retrospectivo, pois não nos permite concluir qual variável realmente está associada a um melhor desfecho apesar da análise multivariada.

Em resumo, a leptospirose é uma doença tropical com manifestações ameaçadoras a vida e sua apresentação mudou significativamente na região estudada ao longo do tempo. As principais mudanças apontam para uma redução na gravidade e complicações, como lesão renal. A mortalidade demonstrou uma nítida tendência a redução nas últimas décadas.

7 CONCLUSÕES

- Houve mudança importante no perfil clínico, laboratorial e terapêutico ao longo de 30 anos nos pacientes internados com leptospirose.
- A leptospirose ocorre predominantemente em pacientes jovens do gênero masculino com redução da média de idade dos pacientes nas últimas décadas.
- As manifestações associadas à gravidade, como arritmias, desidratação, confusão mental, icterícia e infecções secundárias decresceram, principalmente, na última década.
- A redução significativa dos níveis de uréia e creatinina em associação à queda nos casos de lesão renal aguda grave (KDIGO 3) a cada década aponta para diagnóstico precoce e tratamento adequado.
- Houve aumento significativo do uso de antibióticos, entretanto não foi possível evidenciar associação a redução da gravidade.
- A mortalidade apresentou queda progressiva nesses pacientes ao longo das últimas décadas.
- Os fatores de risco independentes para óbito foram idade avançada, PA diastólica diminuída e bilirrubina direta elevada à admissão.

8 REFERÊNCIAS

ABDULKADER, R. C. R. M. et al. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 44, n. 2, p. 79–83, abr. 2002.

ABGUEGUEN, P. et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. **The Journal of Infection**, v. 57, n. 3, p. 171–178, set. 2008.

ADLER, B.; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, A. Leptospira and leptospirosis. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3–4, p. 287–296, jan. 2010.

AGAMPODI, S. B. et al. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 9, p. 1249–1255, maio 2012.

ANDRADE, L.; CLETO, S.; SEGURO, A. C. Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 4, p. 739–744, 30 maio 2007.

ANDRADE, L.; DE FRANCESCO DAHER, E.; SEGURO, A. C. Leptospiral nephropathy. **Seminars in Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 383–394, jul. 2008.

ARAUJO, E. R. et al. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. **Virchows Archiv: An International Journal of Pathology**, v. 456, n. 4, p. 367–375, abr. 2010.

BANDARA, M. et al. Globalization of leptospirosis through travel and migration. **Globalization and Health**, v. 10, p. 61, 12 ago. 2014.

BHARTI, A. R. et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 3, n. 12, p. 757–771, dez. 2003.

BOUCHARD, J.; MEHTA, R. L. Acute Kidney Injury in Western Countries. **Kidney Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 2, n. 3, p. 103–110, out. 2016.

BRETT-MAJOR, D. M.; COLDREN, R. Antibiotics for leptospirosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. CD008264, 15 fev. 2012.

CERQUEIRA, T. B. et al. Renal involvement in leptospirosis--new insights into pathophysiology and treatment. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 12, n. 3, p. 248–252, jun. 2008.

CHAKRABORTY, A. et al. In Vitro Sensitivity and Resistance of 46 *Leptospira* Strains Isolated from Rats in the Philippines to 14 Antimicrobial Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 12, p. 5403–5405, dez. 2010.

CHARAN, J. et al. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 4, n. 5, p. 501–510, maio 2013.

COSTA, F. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. e0003898, 17 set. 2015a.

COSTA, F. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. e0003898, 17 set. 2015b.

CRODA, J. et al. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 593–599, jun. 2010.

CRUZ, L. S.; VARGAS, R.; LOPES, A. A. Leptospirosis: a worldwide resurgent zoonosis and important cause of acute renal failure and death in developing nations. **Ethnicity & Disease**, v. 19, n. 1 Suppl 1, p. S1-37–41, 2009.

DAHER, E. et al. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 4, p. 630–634, out. 1999.

DAHER, E. D. F.; DE ABREU, K. L. S.; DA SILVA JUNIOR, G. B. Leptospirosis-associated acute kidney injury. **Jornal Brasileiro De Nefrologia: 'Orgao Oficial De Sociedades Brasileira E Latino-Americana De Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 400–407, dez. 2010.

DAHER, E. F. et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. **Swiss Medical Weekly**, v. 138, n. 9–10, p. 128–133, 8 mar. 2008.

DAHER, E. F. et al. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. A retrospective study on 196 consecutive patients. **Nephron. Clinical Practice**, v. 112, n. 1, p. c25-30, 2009.

DAHER, E. F. et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 3–10, fev. 2010.

DAHER, E. F. et al. Different Patterns in a Cohort of Patients with Severe Leptospirosis (Weil Syndrome): Effects of an Educational Program in an Endemic Area. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 85, n. 3, p. 479–484, 1 set. 2011.

DAHER, E. F. et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial: Penicillin in leptospirosis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 420–425, ago. 2012.

DAHER, E. F.; NOGUEIRA, C. B. Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, v. 42, n. 6, p. 327–332, dez. 2000.

DASSANAYAKE, D. L. B. et al. Evaluation of surveillance case definition in the diagnosis of leptospirosis, using the Microscopic Agglutination Test: a validation study. **BMC infectious diseases**, v. 9, p. 48, 22 abr. 2009.

DASSANAYAKE, D. L. B. et al. Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: an observational study. **BMC infectious diseases**, v. 12, p. 4, 13 jan. 2012.

DE FRANCESCO DAHER, E. et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, dez. 2015.

DE SILVA, N. L. et al. Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. **International Archives of Medicine**, v. 7, p. 31, 2014.

DEBRITO, T. et al. ELECTRON MICROSCOPY OF THE BIOPSIED KIDNEY IN HUMAN LEPTOSPIROSIS. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 14, p. 397–403, maio 1965.

DUPONT, H. et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 25, n. 3, p. 720–724, set. 1997.

EDWARDS, C. N.; LEVETT, P. N. Prevention and treatment of leptospirosis. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 2, n. 2, p. 293–298, abr. 2004.

GHOUSE, M. et al. A two-year study of the efficacy of azithromycin in the treatment of leptospirosis in humans. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 24, n. 4, p. 345–346, out. 2006.

GOSWAMI, R. P. et al. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 12, p. 791–796, 1 dez. 2014.

GRIFFITH, M. E.; HOSPENTHAL, D. R.; MURRAY, C. K. Antimicrobial therapy of leptospirosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 533–537, dez. 2006.

HAAKE, D. A.; LEVETT, P. N. Leptospirosis in Humans. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 387, p. 65–97, 2015.

HERRMANN-STORCK, C. et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 331–334, fev. 2010.

HIGGIN, R.; COUSINEAU, G. The pathogenesis of leptospirosis II. Jaundice in experimental leptospirosis in guinea pigs. **Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee**, v. 41, n. 2, p. 182–187, abr. 1977.

INADA, R. et al. THE ETIOLOGY, MODE OF INFECTION, AND SPECIFIC THERAPY OF WEIL'S DISEASE (SPIROCHÆTOSIS ICTEROHÆMORRHAGICA). **The Journal of Experimental Medicine**, v. 23, n. 3, p. 377–402, 1 mar. 1916.

JAYAKUMAR, M. et al. Epidemiologic trend changes in acute renal failure--a tertiary center experience from South India. **Renal Failure**, v. 28, n. 5, p. 405–410, 2006.

KO, A. I. et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. **Lancet (London, England)**, v. 354, n. 9181, p. 820–825, 4 set. 1999.

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, out. 2009.

KOBAYASHI, Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 7, n. 2, p. 59–68, jun. 2001.

LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 296–326, abr. 2001a.

LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 296–326, abr. 2001b.

LIBÓRIO, A. B. et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 3, p. 611–616, mar. 2015.

LUKASZ, A. et al. Association of angiotensin-2 and dimethylarginines with complicated course in patients with leptospirosis. **PloS One**, v. 9, n. 1, p. e87490, 2014.

- MAGALHÃES, G. B.; ZANELLA, M. E.; SALES, M. C. L. A ocorrência de chuvas e a incidência de leptospirose em Fortaleza - CE. **HYGEIA, Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 5, n. 9, p. 77–87, dez. 2009.
- MÁRQUEZ-MARTÍN, E. et al. [Lung involvement in leptospirosis]. **Archivos De Bronconeumologia**, v. 42, n. 4, p. 202–204, abr. 2006.
- MARR, J. S.; CATHEY, J. T. New hypothesis for cause of epidemic among native Americans, New England, 1616-1619. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 281–286, fev. 2010.
- MCBRIDE, A. J. A. et al. Leptospirosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 376–386, out. 2005.
- MEDEIROS, F. DA R.; SPICHLER, A.; ATHANAZIO, D. A. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. **Acta Tropica**, v. 115, n. 1–2, p. 155–162, ago. 2010.
- MERIEN, F. et al. A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis. **FEMS microbiology letters**, v. 249, n. 1, p. 139–147, 1 ago. 2005.
- MIKULSKI, M. et al. Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 4, p. 687–695, abr. 2015.
- MIYAHARA, S. et al. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 95, n. 4, p. 271–281, ago. 2014.
- MURRAY, G. L. The molecular basis of leptospiral pathogenesis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 387, p. 139–185, 2015.
- MUSSO, D.; LA SCOLA, B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi**, v. 46, n. 4, p. 245–252, ago. 2013.
- MWACHUI, M. A. et al. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 9, p. e0003843, 2015.
- NABITY, S. A. et al. Accuracy of a dual path platform (DPP) assay for the rapid point-of-care diagnosis of human leptospirosis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 11, p. e1878, 2012.

- NALLY, J. E. et al. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. **The American Journal of Pathology**, v. 164, n. 3, p. 1115–1127, mar. 2004.
- NASCIMENTO, A. L. T. O. et al. Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. **Journal of Bacteriology**, v. 186, n. 7, p. 2164–2172, abr. 2004.
- NATARAJASEENIVASAN, K. et al. Phylogenetic relatedness among leptospiral strains belonging to same serovar recovered from patients with different clinical syndromes. **Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases**, v. 5, n. 2, p. 185–191, mar. 2005.
- NAVINAN, M. R.; RAJAPAKSE, S. Cardiac involvement in leptospirosis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 9, p. 515–520, set. 2012.
- PAGANIN, F. et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 11, p. 1959–1966, nov. 2007.
- PANAPHUT, T. et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 36, n. 12, p. 1507–1513, 15 jun. 2003.
- PAPPAS, G. et al. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 351–357, jul. 2008.
- PEREZ, J.; GOARANT, C. Rapid *Leptospira* identification by direct sequencing of the diagnostic PCR products in New Caledonia. **BMC microbiology**, v. 10, p. 325, 22 dez. 2010.
- PICARDEAU, M. et al. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: current tools and emerging technologies. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 78, n. 1, p. 1–8, jan. 2014.
- PRABHU, M. V.; S, A.; RAMESH, V. Fever, thrombocytopenia, and AKI-A profile of malaria, dengue, and leptospirosis with renal failure in a South Indian tertiary-care hospital. **Clinical Nephrology**, v. 86 (2016), n. 13, p. 128–130, Supplement 2016.
- PUCA, E. et al. Ocular and cutaneous manifestation of leptospirosis acquired in Albania: A retrospective analysis with implications for travel medicine. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 14, n. 2, p. 143–147, abr. 2016.

RAJAPAKSE, S. et al. A Diagnostic Scoring Model for Leptospirosis in Resource Limited Settings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, 22 jun. 2016.

RAMOS-MORALES, F. et al. The pathogenesis of leptospiral jaundice. **Annals of Internal Medicine**, v. 51, p. 861–878, nov. 1959.

RICALDI, J. N.; VINETZ, J. M. Leptospirosis in the tropics and in travelers. **Current Infectious Disease Reports**, v. 8, n. 1, p. 51–58, jan. 2006.

ROMERO, E. C.; YASUDA, P. H. Molecular characterization of *Leptospira* sp. strains isolated from human subjects in São Paulo, Brazil using a polymerase chain reaction-based assay: a public health tool. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 4, p. 373–378, jun. 2006.

SACRAMENTO, E. et al. Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 78, n. 3, p. 267–270, mar. 2002.

SARKAR, U. et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 66, n. 5, p. 605–610, 2002.

SEGURO, A. C.; LOMAR, A. V.; ROCHA, A. S. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. **Nephron**, v. 55, n. 2, p. 146–151, 1990.

SHARP, T. M. et al. Early Indicators of Fatal Leptospirosis during the 2010 Epidemic in Puerto Rico. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 2, p. e0004482, fev. 2016.

SILVA JÚNIOR, G. B. et al. RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury: RIFLE and AKIN in leptospirosis. **Nephrology**, v. 16, n. 3, p. 269–276, mar. 2011.

SILVEIRA, M. M. et al. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. **Vaccine**, v. 35, n. 42, p. 5559–5567, 9 out. 2017.

SIRIWANIJ, T. et al. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 10, n. 1, p. 1–6, fev. 2005.

SLACK, A. Leptospirosis. **Australian Family Physician**, v. 39, n. 7, p. 495–498, jul. 2010.

SOARES, D. DE S. et al. Arrhythmias in leptospirosis-associated acute kidney injury: a case series. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 209–210, abr. 2017.

- SPICHLER, A. et al. Weil's disease: an unusually fulminant presentation characterized by pulmonary hemorrhage and shock. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p. 336–340, ago. 2005.
- SPICHLER, A. S. et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 79, n. 6, p. 911–914, 2008.
- SRISAWAT, N. et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in Leptospirosis Acute Kidney Injury: A Multicenter Study in Thailand. **PloS One**, v. 10, n. 12, p. e0143367, 2015.
- STIMSON, A. M. **Note on an Organism Found in Yellow-Fever Tissue**. [s.l.] Public Health Reports (1896-1970), 1907.
- Summary of Recommendation Statements. **Kidney International Supplements**, v. 2, n. 1, p. 8–12, mar. 2012.
- TAYLOR, A. J.; PARIS, D. H.; NEWTON, P. N. A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003866, 25 jun. 2015.
- TELES, F. et al. Acute kidney injury in leptospirosis: the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. **Clinical Nephrology**, v. 86 (2016), n. 12, p. 303–309, dez. 2016.
- TERPSTRA, W. J. Historical perspectives in leptospirosis. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 24, n. 4, p. 316–320, out. 2006.
- VICTORIANO, A. F. B. et al. Leptospirosis in the Asia Pacific region. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, dez. 2009.
- VIJAYACHARI, P. et al. Evaluation of darkground microscopy as a rapid diagnostic procedure in leptospirosis. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 114, p. 54–58, ago. 2001.
- VINETZ, J. M. Leptospirosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 527–538, out. 2001.
- WAGGONER, J. J. et al. Molecular Detection of *Leptospira* in Two Returned Travelers: Higher Bacterial Load in Cerebrospinal Fluid Versus Serum or Plasma. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 238–240, ago. 2015.
- YANG, C. W.; WU, M. S.; PAN, M. J. Leptospirosis renal disease. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and**

Transplant Association - European Renal Association, v. 16 Suppl 5, p. 73–77, 2001.

YANG, H.-Y. et al. Clinical distinction and evaluation of leptospirosis in Taiwan--a case-control study. **Journal of Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 45–53, fev. 2005.

ZAKI, S. R.; SHIEH, W. J. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995. The Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua. **Lancet (London, England)**, v. 347, n. 9000, p. 535–536, 24 fev. 1996.

9 APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA UTILIZADA NA PESQUISA



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

Manifestações Clínicas e Laboratoriais da Leptospirose

PRONT.: _____
 IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____ PROFISSÃO: _____
 NATURALIDADE: _____ PROCEDÊNCIA: _____
 DATA ADMISSÃO: _____ DATA ALTA: _____ ALTA POR: _____ Início
 sintomas até admissão: _____ Doenças associadas: _____ Quantidade
 de internações anteriores: _____ Óbito?: Sim Não Causa do Óbito: _____

1. HISTÓRIA DA LEPTOSPIROSE:

Contato com ratos: sim / não / não relatado
 Se positivo, período de incubação: _____
 Sorologia para Lepto: positiva / negativa /
 não realizada ; Título: _____
 Início dos sintomas até a admissão: _____

OBSERVAÇÕES:

AVALIAÇÃO CLÍNICA NA INTERNAÇÃO:

Sim	Não	Sem	Sim	Não	Sem
Artralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calafrios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefaléia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cianose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crepitações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame cavitários	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desidratação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarréia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor epigástrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epistaxe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equimoses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema/rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Febre:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gengivorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hematêmese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hematúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemoptise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipotensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipotermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Icterícia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inf. Secundária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuf. Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Letargia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfadenopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mal-estar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mialgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Náuseas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligúria/Anúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda ponderal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petéquias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prurido Cutâneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síncope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquipnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tontura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES:

APÊNDICE B

ARTIGO PUBLICADO

International Journal of Infectious Diseases 60 (2017) 4–10



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil



Elizabeth De Francesco Daher^{a,*}, Gabriela Studart Galdino de Carvalho^a,
Douglas de Sousa Soares^a, Matheus Henrique Mendes^a, Sérgio Luiz Arruda Parente Filho^a,
Hermano Alexandre Lima Rocha^b, Geraldo Bezerra da Silva Junior^c

^a Department of Internal Medicine, School of Medicine, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

^b Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

^c School of Medicine, Public Health Graduate Program, Health Sciences Center, University of Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 March 2017

Received in revised form 25 April 2017

Accepted 28 April 2017

Corresponding author: Eddid Persean, Aarhus, Denmark

Keywords:

Leptospirosis

Changing patterns

Laboratory findings

Acute kidney injury

Mortality

SUMMARY

Background: This study was conducted to investigate changes in the clinical pattern of leptospirosis over time, analyzing its clinical and laboratory presentations in a metropolitan city of Brazil.

Method: This was a retrospective study including all patients with leptospirosis admitted to tertiary care hospitals in Fortaleza in the northeast of Brazil, between 1985 and 2015. Patients were divided into three groups according to the year of hospital admission: group I for the years 1985–1995, group II for 1996–2005, and group III for 2006–2015. Demographic, clinical, and laboratory data were compared between the groups.

Results: A total of 507 patients were included. Their mean age was 37.3 ± 15.9 years and 82.4% were male. The mean time between symptom onset and admission was 7 ± 4 days. There was a linear decrease in the levels of serum urea (190.1 ± 92.7, 135 ± 78.5, and 95.6 ± 73.3 mg/dl, respectively, $p < 0.0001$) and creatinine (5.8 ± 2.9, 3.8 ± 2.6, and 3.0 ± 2.5 mg/dl, respectively, $p < 0.0001$) in each decade, while levels of hemoglobin (10.31 ± 1.9, 10.8 ± 2.0, and 11.5 ± 2.1 g/dl, respectively, $p < 0.0001$) and platelets ($579,000 ± 52,050$, $801,300 ± 68,036$, and $1,071,010 ± 99,699 × 10^9/l$, respectively, $p < 0.0001$) increased. There was a tendency towards a linear decrease in mortality (22%, 14%, and 11.6%, respectively, $p = 0.060$).

Conclusions: Leptospirosis showed significant changes over time in this region. The main change point to a decrease in disease severity and complications, such as acute kidney injury. Mortality has decreased, being close to 11%.

© 2017 Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Leptospirosis remains the most important zoonosis worldwide, with a higher frequency in low-income tropical countries (Vicofiano et al., 2009; Adler and de la Peña Mactezuma, 2010; Haake and Levett, 2015). It has traditionally been associated with rural areas and people undertaking certain risk occupations, including abattoir and sewage workers, military personnel, and individuals involved in water sports or recreation. However, its epidemiological pattern has changed over the last decades, with a marked move to urban areas, especially during natural disasters (Sarker et al., 2002). This disease is endemic in Brazil with outbreaks during the rainy season, mostly due to precarious living

conditions (slums), a lack of basic sanitation, the presence of vectors, and frequent exposure to a contaminated environment during seasonal heavy rainfall and flooding (Sarker et al., 2002; Ko et al., 1999; Costa et al., 2015).

Leptospirosis has been recognized as an important cause of undifferentiated fever and is usually misdiagnosed as malaria or dengue, as well as other causes of acute febrile illness, including recently emerging viral diseases such as Zika and chikungunya (Costa et al., 2015; Paterson et al., 2016). Its clinical presentation may vary from a mild non-specific influenza-like infection to a severe disease with life-threatening complications, such as acute kidney injury (AKI), jaundice, pulmonary hemorrhage (Weil's disease), myocarditis, and liver failure (Daher et al., 2010; Daher et al., 2011).

Unfortunately, mortality from severe leptospirosis remains unacceptably high, ranging from 5% to 20%, even when optimal treatment is provided (Goswami et al., 2014). Due to the lack of an adequate diagnostic test, the underreporting of cases and deaths is still common, leading to underestimations of morbidity and

* Corresponding author at: Rua Vitorino Lima, 1198 Fortaleza, CEP 60270-125, CE, Brazil. Tel./fax: (+55 85) 3224-8725/(+55 85) 3661-3772.
E-mail addresses: ef.daher@ufce.br, geraldobezerra@ufce.br (E. De Francesco Daher).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.023>

1201-9712/© 2017 Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

APÊNDICE C APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS AO LONGO DE 30 ANOS EM PACIENTES COM LEPTOSPIROSE GRAVE E A CORRELAÇÃO COM PROGNÓSTICO

Pesquisador: ELIZABETH DE FRANCESCO DAHER

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65452016.2.3001.5044

Instituição Proponente: Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.086.850

Apresentação do Projeto:

O presente estudo pretende avaliar a evolução, ao longo de 30 anos, do perfil clínico, laboratorial e utilização de terapêuticas em pacientes com lesão renal aguda associada à leptospirose. A lesão renal aguda (LRA) é uma das principais complicações da leptospirose e era a principal causa de morte nestes pacientes, que diminuiu com a instituição do tratamento dialítico e com terapias de suporte mais apropriadas. Novas classificações e definições de LRA tem sido propostas nos últimos anos, com o objetivo de uniformizar os resultados das pesquisas e de propiciar dados para predizer o prognóstico. As classificações de LRA mais aceitas atualmente são os escores RIFLE e AKIN. Identificar e mostrar evidências de importantes fatores de risco para óbito entre pacientes com LRA e leptospirose, antes não correlacionados,

somando-se a outros já descritos na literatura. Permitindo que, a partir da observação precoce desses achados em pacientes internados sejam possíveis melhor avaliação clínica e decisão terapêutica.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é analisar os preditores de lesão renal aguda e mortalidade na

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315		CEP: 60.485-610
Bairro: Parquetá		
UF: CE	Município: FORTALEZA	
Telefone: (85)3453-7880	Fax: (85)3101-2310	E-mail: malmadelros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 2.006.050

Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoInstitucional.pdf	04/11/2016 13:14:38	ELIZABETH DE FRANCESCO DAHER	Acelto
Outros	CurriculoLattes.pdf	31/10/2016 18:31:22	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
Outros	Termocompromisso.pdf	31/10/2016 18:24:15	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	Solicitacaolsencao.pdf	31/10/2016 18:23:24	ELIZABETH DE FRANCESCO DAHER	Acelto
Outros	Cartaapreclacao.pdf	31/10/2016 18:23:00	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
Cronograma	Cronograma.pdf	31/10/2016 18:21:22	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodeconcordancia.pdf	31/10/2016 18:21:06	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
Orçamento	Declaracaoorcamento.pdf	31/10/2016 18:20:35	ELIZABETH DE FRANCESCO	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_806929.pdf	18/10/2016 16:46:47		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 29 de Maio de 2017

Assinado por:
Melissa Soares Medeiros
(Coordenador)

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: ParqueMídia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3482-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com