ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Leptospirose – casuística do Serviço de Infecciologia do Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007

Leptospirosis – data from de Infectious Diseases Service of the Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007.

/ A. Speidel[1] / R. Faísca[2] / C. Fernandes[1]
/ A. Vieira[3] / M. S. J. Barros[2] / C. Valente[2]
/ L. Trindade[2] / M. J. Faria[2] / H. Almeida[2]
/ L. Correia[4*]

Serviço de Doenças Infecciosas, Director: A. Vieira
*Laboratório de Patologia Clínica, Director: H. Pereira

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia
[2] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia
[4] Assistente Hospitalar Graduado de Patologia Clínica

Correspondência:
Andrea Speidel
Rua Vitorino Nemésio, nº 235,
3030-360 Coimbra
Telefone: 93 8584222
e-mail: andreaspeidel@sapo.pt

/ Resumo

Os autores apresentam uma breve introdução teórica acerca da Leptospirose e uma revisão casuística dos casos de Leptospirose diagnosticados no Serviço de Doenças Infecciosas do CHC entre Janeiro de 1990 e Julho de 2007.
Foram analisados retrospectivamente os aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, achados laboratoriais e evolução.
Identificaram-se 97 casos, 49 homens e 48 mulheres, com média de idades de 51.7 anos (mínimo-17; máximo-82). Relativamente à exposição sazonal, houve um maior número de casos nos meses de Abril a Junho (36.1%), com um pico em Janeiro (13.4%). Em 68.7% dos casos identificou-se contacto com animais e/ou solo ou água contaminados. Nos restantes 31.3% não havia registo de dados epidemiológicos, no entanto é de salientar que a maioria da população estudada habitava em meio rural. Quanto às manifestações clínicas, a febre (93.8%) e as mialgias (67.0%), foram as manifestações mais constantes, seguindo-se a icterícia (40.2%). As queixas gastrointestinais foram frequentes (náuseas e vómitos 30.9%, diarreia 7%). Outras manifestações incluíram sintomas respiratórios (15.5%), conjuntivite (12.4%) e sinais meníngeos (6.2%). Analiticamente foram frequentes a trombocitopenia, alterações da função hepática e alterações da função renal.
A mortalidade foi de 2.1%.

Palavras-chave: Leptospirose, manifestações clínicas, casuística

/ *Abstract*

The authors made a short introduction and a review of the cases of Leptospirosis diagnosed in an Infectious Diseases Unit from a Central Hospital of the Central Region of Portugal, between January 1999 and July 2007. Epidemiological features, clinical manifestations, laboratorial findings and outcome were analysed retrospectively. There were identified 97 cases, 49 men and 48 women, with an average age of 51.7 years (17-82yr). There was a larger number of cases diagnosed between April and June (36.1%) with a peak in January (13.7%). In 68.7% of the cases was identified contact with animals and/or contaminated soil or water; in the remaining 31.3%, there were no records of epidemiological data, but the majority of the studied population lived in rural settings. The most common clinical

manifestations were fever (93.8%) and myalgia (67.0%) followed by jaundice (40.2%). Gastrointestinal complaints were frequent such as nausea, vomiting (39%) and diarrhea (7.0%). Other manifestations included respiratory symptoms (15.5%), conjunctival suffusion (12,4%) and aseptic meningitis (6.2%). Analytically, thrombocytopenia and alterations of liver and kidney functions were frequent. The mortality rate was 2.1%.

Key-words: *leptospirosis, clinical manifestations, clinical data*

/ Introdução

A Leptospirose, uma zoonose de distribuição mundial[1], está associada a uma extensa variabilidade de manifestações clínicas[2,3], sendo frequentemente assintomática, facto que contribui para que seja uma entidade subdiagnosticada[4].

Com este trabalho, os autores pretenderam efectuar uma breve revisão teórica desta patologia e apresentar a casuística de um Serviço de Doenças Infecciosas de um hospital da zona centro do país.

/ Agente etiológico

As Leptospiras são espiroquetas delgadas e espiraladas (0.1x6.0 a 20.0µm) com um gancho em uma ou nas duas extremidades[1,5]. São aeróbios obrigatórios, de crescimento lento em cultura. Historicamente o género *Leptospira* era subdividido em duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa*, que agrupavam respectivamente as estirpes não patogénicas e patogénicas. Actualmente e de acordo com a análise de ácidos nucleicos consideram-se 17 espécies, algumas das quais incluem estirpes patogénicas e não patogénicas[1,5]

/ Aspectos epidemiológicos

Os principais reservatórios das Leptospiras são roedores, no entanto, outras espécies de mamíferos podem ser infectados: cães, porcos, bovinos, ovinos, veados, doninhas, ouriços-cacheiros, etc[1,6,7,8]. O animal infectado excreta Leptospiras na urina contínua ou intermitentemente ao longo da vida[1]. O homem é infectado através do contacto directo com os animais (ex. mordedura) ou indirectamente através do contacto de pele e mucosas com solo, água ou vegetação contaminados com urina. Deste modo a Leptospirose aparece frequentemente associada a práticas de lazer (ex. banhistas, pescadores), ou a certas profissões, como trabalho em minas, esgotos, agricultura, etc.[6,8,9,10,11]. As Leptospiras podem penetrar através de escoriações cutâneas ou de mucosas íntegras tais como da nasofaringe, orofaringe e conjuntivas[6]. As exposições recreacionais têm vindo a aumentar, contrariamente às exposições profissionais, cujo relevo tem diminuído[1, 12].

Já foram descritos casos de transmissão vertical e de contágio sexual[13, 14].

As condições meteorológicas condicionam a transmissão da Leptospirose, ocorrendo em Portugal, com uma maior incidência estivo-outonal[9,11].

/ Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da Leptospirose variam desde formas subclínicas até formas graves, potencialmente fatais[1,4,6,12].

Após um período de incubação médio de 10 dias, variando de 2 a 26 dias, inicia-se abruptamente uma primeira fase, designada septicémica ou leptospirémica, em que se encontram Leptospiras no sangue e LCR[1,15]. Esta fase manifesta-se por febre elevada, cefaleias e mialgias[1,7,11,16]. Pode ocorrer sufusão conjuntival[1,3,6,11,15], dor abdominal, anorexia, náuseas e vómitos, diarreia [1,3,6,11], faringite[1,7,9], exantema maculopapular[1,3,6,9], linfadenopatia, hepatoesplenomegália[1,3,6,11], tosse, dor torácica[1,3,6,11], hematúria, leucocitúria, proteinúria[1], herpes labial[3,7,17],etc. Pode predominar o atingimento de um só órgão, devendo considerar-se a Leptospirose no diagnóstico diferencial de hepatite, pneumonia atípica, gastroenterite ou nefrite [6,11]. Esta fase dura aproximadamente uma semana[11, 9]. Após um período de defervescência segue-se a fase imune, coincidente com o aparecimento de anticorpos circulantes e desaparecimento das Leptospiras no sangue e LCR. Nesta fase as Leptospiras podem ser isoladas na urina[1,6,7]. A fase imune, de duração variável entre 4 a 30 dias, pode manifestar-se por icterícia[1,3,11], insuficiência renal[1,3,11], arritmias cardíacas[1,10,18,19], sintomas pulmonares[1,3,11], meningite linfocitária[1,3,11], conjuntivite, uveíte, iridociclite, nevrite óptica[3,6,7,16,20], pancreatite, colecistite[1,11], hepatoesplenomegália[1,3,11]. A forma mais grave de apresentação da doença - Síndrome de Weil, caracteriza-se pela associação de insuficiência hepática e renal, diátese hemorrágica, colapso vascular e alterações da consciência[1,10].

A taxa de mortalidade das formas diagnosticadas varia entre 5 a 10%[1,7,11].

/ Achados laboratoriais

Do ponto de vista hematológico, é frequente a leucocitose que pode atingir valores de 70 000/ml nas formas graves[6,11]. Verifica-se trombocitopenia em mais de 50% dos casos [3,6,11], pode ocorrer anemia[3,6,11] e nos casos mais graves coagulação intravascular disseminada [6]. A VS pode estar moderadamente aumentada[6].

Do ponto de vista bioquímico pode encontrar-se elevação da bilirrubina (até 65mg/dl com predomínio da bilirrubina

QUADRO I – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações clínicas	Doentes	%
Febre	91	93.8
Mialgias	65	67.0
Icterícia	39	40.2
Cefaleias	34	35.0
Náuseas e vómitos	30	30.9
Dor abdominal	16	16.5
Diarreia	7	7.2
Hepatomegália	4	4.1
Tosse	15	15.1
Conjuntivite	12	12.4
Exantema	6	6.2
Sinais meningeos	6	6.2

QUADRO II – ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Achados laboratoriais	Doentes	%
Hb < 11g/dl	20	20.6
Leucócitos >10 000/ml	21	21.6
Plaquetas <100 000/ml	66	68.0
Azoto Ureico >50mg/dl	50	51.5
Creatinina >1.5g/dl	49	50.5
Bil. Total >1.5 mg/dl	53	54.6
F. Alcalina >120 U/l	40	41.2
ALT>60 U/l	74	76.3
AST>40 U/l	73	75.3
LDH>500 U/l	47	48.5
CPK>269 U/l	20	20.6
TP/TTP > 3x controlo	19	19.6

conjugada); a fosfatase alcalina pode estar moderadamente elevada e os níveis de aminotransferases raramente excedem os 100-200U/L[1,3,6,11]. São frequentes alterações do sedimento urinário – proteinúria, hematúria, leucocitúria, cilindrúria [6,11].

Podem ocorrer alterações do LCR mesmo na ausência de sinais e sintomas meníngeos, tais como normo ou hipoglicorráquia, elevação das proteínas e dos leucócitos, inicialmente polimorfonucleares e posteriormente mononucleares[6].

/ Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de Leptospirose é sempre laboratorial[22, 21].

A detecção directa de Leptospiras em amostras de sangue ou urina por microscopia de fundo escuro tem sido utilizada para diagnóstico. Este método tem no entanto baixa sensibilidade e especificidade podendo as Leptospiras ser confundidas com artefactos. Preparações de anticorpos corados com fluoresceína ou coloração com prata têm sido usadas, mas não estão disponíveis na maioria dos laboratórios [1,5].

Para serem cultivadas, as Leptospiras exigem meios especiais (ex. Fletcher, EMJH, Tween 80-albumina) e o crescimento é lento, podendo demorar até 4 meses [1,5].

Têm sido desenvolvidas técnicas de amplificação de DNA (ex. PCR) que são métodos mais sensíveis que a cultura mas que até ao momento não têm sido amplamente aplicados[1,5].

Na maioria dos casos de Leptospirose, o diagnóstico é feito por serologia[1,3,4,12]. O teste de aglutinação microscópica (MAT) é considerado o método de referência. Este teste mede a capacidade do soro do doente de aglutinar Leptospiras vivas. É direccionado contra serotipos específicos. Recorre a diluições seriadas do soro que são misturadas com antigénios teste e posteriormente a aglutinação é examinada microscopicamente[1,5]. Estes testes são utilizados apenas em laboratórios de referência porque utilizam microorganismos vivos[5]. O teste ELISA, facilmente disponível, apresenta uma sensibilidade de 89.9% e especificidade de 97.4% [23]. É um teste específico de género. Anticorpos IgM anti-leptospira podem ser detectados ao fim da primeira semana de doença. Alguns dias mais tarde, os níveis de IgG sobem, atingindo um pico à terceira semana. A antibioterapia precoce pode suprimir a resposta dos anticorpos [6,15]. Podem verificar-se falsos positivos com *Brucella*, EBV, CMV, *Mycoplasma*, *Coxiella burnetti*, *Toxoplasma*, *Treponema pallidum* ou *Borrelia burgdoferi* [24].

/ Tratamento

A Leptospirose é geralmente uma doença benigna e auto-limitada (90% dos casos) [6,11], no entanto, na suspeita de doença recomenda-se o início precoce de antibioterapia[1]. Nos casos mais graves recorre-se à terapêutica endovenosa com Penicilina, Ceftriaxone ou Ampicilina. Nos casos menos graves pode-se optar por terapêutica oral com Doxiciclina ou Amoxicilina. Apesar de raros, têm sido relatados casos de reacção de Jarisch Herxheimer em doentes tratados com Penicilina, com consequente aumento da morbilidade e mortalidade[1].



/ Prevenção

A prevenção da Leptospirose assenta essencialmente em evitar exposições de alto risco – urina e outros fluidos animais potencialmente infectados, e uso de medidas de protecção (ex. uso de botas, luvas de borracha)[1,6,22].

A vacinação de animais domésticos requer reforços periódicos. Estas vacinas previnem a doença mas não a infecção e colonização renal, tendo portanto pouco efeito na transmissão da doença[1,6].

A vacinação humana foi efectuada em países da Ásia, França e Cuba e foi eficaz [1,6, 22].

Nas situações em que se prevê a inevitabilidade da exposição de um indivíduo a um ambiente endémico, por curto período de tempo, pode-se optar por quimioprofilaxia com Doxiciclina, 200 mg por via oral, semanal[1,6].

/ Casuística do Serviço de Doenças Infecciosas do CHC

Material e métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo dos processos dos doentes assistidos no Serviço de Doenças Infecciosas do CHC, entre Janeiro de 1990 e Julho de 2007, cujo diagnóstico final foi de Leptospirose. Foram considerados critérios de inclusão, a presença de quadro clínico compatível e o isolamento de Leptospiras em líquidos biológicos ou teste serológico (ELISA) positivo (IgM>20U/ml ou aumento de quatro vezes ou mais dos títulos de IgG em duas amostras com duas semanas de intervalo). Foram analisados retrospectivamente aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, achados laboratoriais e evolução.

Resultados

Identificaram-se no total 97 casos, 49 homens e 48 mulheres. A média de idades foi de 51.7 anos, com extremos de 17 e 82 anos (figura 1).

Relativamente à exposição sazonal, houve um maior número de casos nos meses de Abril a Junho (36.1%) com um pico em Janeiro (13.4%) (figura 2).

Em 68.7% dos casos admitiu-se contacto com animais e/ou solo ou água contaminados. Nos restantes 31.3% não havia registo de dados epidemiológicos, no entanto é de salientar que a maioria da população estudada habitava em meio rural.

Quanto às manifestações clínicas, a febre (93.8%) e as mialgias (67.0%), foram as manifestações mais constantes, seguindo-se a icterícia (40.2%). As queixas gastrointestinais foram frequentes (náuseas e vómitos 30.9%, diarreia 7%). Outras manifestações incluíram sintomas respiratórios (15.5%), conjuntivite (12.4%) e sinais meníngeos (6.2%) (quadro I). Analiticamente foram

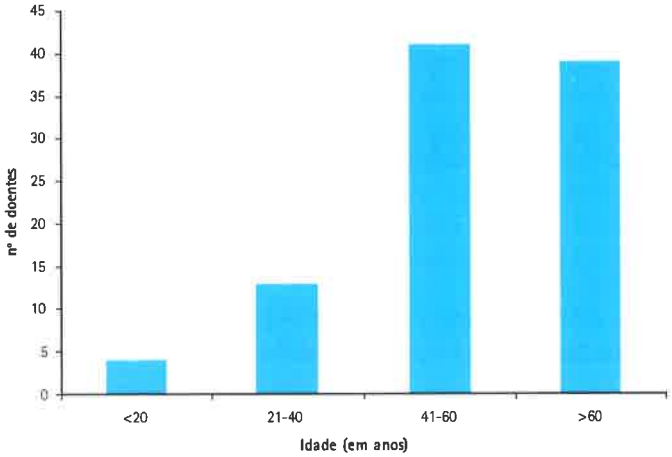

Figura1 - Distribuição por grupo etário

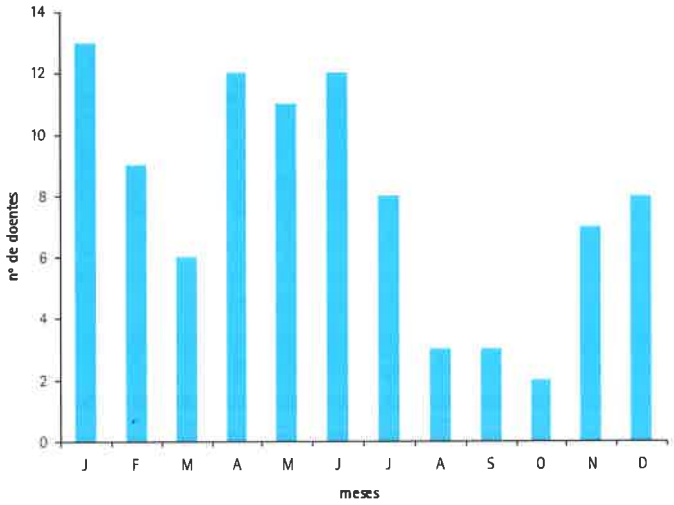

Figura 2 – Distribuição sazonal

frequentes a trombocitopenia, alterações da função hepática e alterações da função renal (quadro II).

A mortalidade foi de 2.1%. Um doente faleceu por coagulação intravascular disseminada e outro na sequência de descompensação de um quadro de insuficiência cardíaca.

Discussão

Considerando os vários aspectos analisados, dos dados recolhidos na nossa análise destaca-se:

- A equivalente distribuição por ambos os sexos, contrastando com o franco predomínio do sexo masculino habitualmente apontado na literatura[6, 10, 11].

- A maioria dos doentes situou-se na faixa etária acima dos 40 anos (82.4%) com uma elevada percentagem de doentes acima dos 60 anos (40.2%). Estes resultados correlacionam-se com o envelhecimento da população rural da região e estão de acordo com outras séries publicadas na zona centro do país[11,16,25].

- Não obstante a falha considerável no registo de dados epidemiológicos, admitiu-se um contexto de ruralidade na maioria dos casos.

- Quanto à distribuição sazonal, obtivemos um maior número de casos nos meses de Abril a Junho, com um pico em Janeiro (observado no período entre 1990 -98[26]), dados estes que não estão em consonância com outras séries estudadas em Portugal que apontam para uma maior incidência entre Agosto e Janeiro[3,11].

- Das manifestações clínicas salienta-se a elevada prevalência de febre (93.8%) e mialgias (67.0%), a relativamente baixa percentagem de casos ictéricos (40.2%), o que reflecte um elevado índice de suspeição que conduziu ao diagnóstico da doença mesmo quando menos grave.

- Os achados laboratoriais mais frequentes consistiram em trombocitopenia (68% com plaquetas < 100 000/ml) e aumento das transaminases (76.3% com AST>60U/l e 75.3% com ALT>40U/l).

- Em 6 casos (6.2%) o diagnóstico de Leptospirose foi efectuado na sequência do estudo de quadro de meningite linfocitária, o que confirma a importância desta entidade ser questionada no momento do diagnóstico diferencial de síndrome meníngeo.

- A taxa de mortalidade registada (2.1%), não se afasta significativamente dos valores referidos na literatura (2.5-16.4%) [2,11].

/ Comentários finais

A história epidemiológica e um elevado nível de suspeição são importantes para o diagnóstico atempado de Leptospirose, entidade a ser incluída no diagnóstico diferencial nomeadamente de síndrome febril, icterícia febril, pneumonia atípica ou meningite linfocitária.

/ Bibliografia

1. LEVETT P. "Leptospirosis." Em: Mandell, Bennett e Dolin, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ªed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. pg. 2789-95

2. FALCÃO J, NOGUEIRA P, DIAS C, PIMENTA Z. "Leptospiroses em Portugal: a situação epidemiológica recente." *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 1999; 17(1): 19-27

3. CRESPO J. "Leptospirose – Importância do serogrupo "Pomona" na região Centro do País: Revisão Casuística do Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra." *Jornal do Médico* 1990; 129: 148-52

4. LARAS K, CAO BV, BOUNLU K et al. "The importance of Leptospirosis in Southeast Asia." *Am J.Trop.Med.Hyg.*, 2002; 67(3): 278-86

5. MURRAY P, ROSENTHAL K, PFALLER M. "Leptospira." Em: *Microbiologia Médica*. Tradução da 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. pg. 430-33

6. SPEELMAN P. "Leptospirosis." Em: Fauci [et al], eds. Harrison's – *Principles of Internal Medicine*. 14 ed. Mc Graw-Hill Companies; 1998. pg. 1036-38

7. BRICAIRE A. "Leptospiroses et borrélioses – La Monographie." *La Revue du Praticien*, 1989; 15: 1285-312

8. LECOUR H, MIRANDA M, MAGRO C, ROCHA A, GONÇALVES V. "Human Leptospirosis – a Review of 50 cases." *Infection* 1989; 17(1): 8-12

9. LECOUR H, MAGRO FC, PEREIRA JR. "Leptospirose Icterohemorrágica." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1977; I (1): 45-60

10. BROUQUI P, BARANYON G, RAOULT D. "Les Leptospiroses" – *EMC Maladies Infectiouses* 1990; 8030 Q10:1-10

11. RODRIGUES A, CORREIA J, FONSECA I, VERÍSSIMO M, FERREIRA R. "Leptospirose Humana – Revisão teórica e da casuística de um Serviço de Medicina Interna." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1995;18 (2): 119-28

12. KATZ A et al. "Leptospirosis in Hawai, 1974-1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory confirmed cases." *Am J. Trop.Med.Hyg.*, 2002; 66(1): 61-70

13. SHAKED Y, SHILPBERG O, SAMRA D, SAMRA Y. "Leptospirosis in Pregnancy and its effect on the fetus: Case report and review." *Clin Infect Dis* 1993; 17(2): 241-3

14. HARRISON NA, FITZGERALD WR. "Leptospirosis – Can it be a sexually transmitted disease?" *Postgrad Med J*, 1988; 64 (748): 163-4

15. FERGUSON IR. "Microrganisms at large – A European Perspective on Leptospirosis." *Microbiology Europe* 1994; 2 (1): 8-11

16. SARAIVA DA CUNHA JG, COELHO F, MALCATA L, POMBO V, CORTE-REAL R, COLLARES-PEREIRA M, MELIÇO-SILVESTRE A, CARRINGTON DA COSTA R. "Leptospirose Humana na zona Centro do País." *Coimbra Médica*, 1987; 4: 277-84

17. BOTAS J, CRESPO CJ, FERREIRA ML. "Leptospirose – análise de 28 casos." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1987;10 (4): 211-6

18.FARR RW. "Leptospirosis." *Clin Infect Dis* 1995; 21:11-8

19. SANTOS RM, CARVAL HO AS, VELEZ J, MOURA J, SEVEROF, PORTO A. "Mais um caso de Leptospirose diagnosticado no Centro de Portugal." *Coimbra Médica*, 1984; 5 (1): 31-5

20. TAVARES FM, FERNANDES AM, MIRALDO M, FERNANDES V, BARROS MSJ, VIEIRA A. "Leptospirose – a propósito de 3 casos clínicos." *Jornal do Médico*, 1991; 125 (2277):156-9

21. COLLARES-PEREIRA M. "Diagnóstico actual da Leptospirose Humana." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1982; 5:155-65

22. KELLEY PW. "Leptospirosis." Em: Gorbach, Bartlett, Blacklow eds. *Infectious Diseases*. 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. pg. 1580-7

23. RIBEIRO M. "Contribuição ao imunodiagnóstico da leptospirose humana: enfase ao uso de anticorpos monoclonais."[em linha].Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2003 [Consultado em 11-10-2007]. Disponível em http://www.teses.usp.br

24. WINSLOW WE et al. "Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of imunoglobulin M in diagnosis of human leptospirosis infection." *J Clin Microbiology* 1997: 35 (8): 1338-44

25. COLLARES-PEREIRA M, SARAIVA DA CUNHA JG, CÔRTE REAL R, MELIÇO SILVESTRE A, CARRINGTON DA COSTA R. "Leptospirose humana anictérica na Região Centro de Portugal. Inquérito preliminar." *Coimbra médica*, 1987; 8: 415-21

26. VIEIRA A, BARROS MSJ, VALENTE C, TRINDADE L, FARIA MJ, FREITAS F. "Leptospirose humana, breves considerações a propósito de uma casuística." *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12: 331-40