

LEPTOSPIROSE: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Organizadores:

- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury - COVEV/SVS/MS
- Anne Stambovsky Spichler- Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SES/SP e COVISA/SMS/São Paulo
- Jonas Lotufo Brant – COVEV/SVS/MS
- Maria de Lourdes Nobre Simões Arsky- COVEV/SVS/MS
- Renata D’Avila Couto-COVEV/SVS/MS

Elaboradores:

- Albert Icksang Ko- Medical College of Cornell University e Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ/MS
- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury - COVEV/SVS/MS
- Anne Stambovsky Spichler- Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SES/SP e COVISA/SMS/São Paulo
- Antonio Carlos Seguro- Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SES/SP e Faculdade de Medicina/USP
- Demócrito de Barros Miranda Filho- Faculdade de Ciências Médicas da UPE
- Emanuel Carvalho Martins - COVEV/SVS/MS
- Guilherme de Sousa Ribeiro- Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia e Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ/MS
- Jonas Lotufo Brant - COVEV/SVS/MS
- Juliane Cristina Costa Oliveira - SMS/Curitiba/PR
- Kátia Eliane Santos Avelar – IOC/FIOCRUZ
- Márcia Buzzar – CVE/CCD/SES-SP
- Marcos Vinícius da Silva – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/CCD/SES/SP e PUC/SP

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

- Maria de Lourdes Nobre Simões Arsky - COVEV/SVS/MS
- Marli Rocha de Abreu Costa – CGLAB/SVS/MS
- Martha Maria Pereira - IOC/FIOCRUZ
- Rafael Mello Galliez – IEISS/SESDEC/RJ
- Renata D'Avila Couto - COVEV/SVS/MS

SUMÁRIO

- 1. Introdução**
- 2. Manifestações clínicas**
 - 2.1. Fase precoce**
 - 2.2. Fase tardia**
 - 2.3. Fase da convalescença**
- 3. Atendimento ao paciente com suspeita de leptospirose**
 - 3.1. Caso suspeito de Leptospirose**
 - 3.2. Anamnese**
 - 3.2.1. História da doença atual**
 - 3.2.2. Epidemiologia**
 - 3.3. Exame físico:**
- 4. Indicações para internação hospitalar**
- 5. Conduta diagnóstica**
 - 5.1. Exames iniciais**
 - 5.2. Exames de seguimento**
 - 5.3. Exames sorológicos específicos**
 - 5.4. Diagnóstico Diferencial**
- 6. Critérios de internação em Unidade de Terapia Intensiva**
- 7. Conduta terapêutica**
 - 7.1. Antibioticoterapia**
 - 7.1.1. Fase precoce**
 - 7.1.2. Fase tardia**
 - 7.2. Conduta terapêutica de suporte**
 - 7.2.1. Fase precoce**
 - 7.2.2. Fase tardia**
- 8. Quimioprofilaxia**
- 9. Critérios de alta hospitalar**
- 10. Critérios de confirmação do caso**
 - 10.1. Critério laboratorial**
 - 10.1.1. Sorológico: Método de Elisa ou Micro-aglutinação (MAT)**
 - 10.1.2. Isolamento da *Leptospira* ou componentes da bactéria:**
 - 10.1.3. Detecção da bactéria nos tecidos**
 - 10.2. Critério clínico-epidemiológico**
 - 10.3. Caso descartado**

ANEXOS:

ALGORITMO DE ATENDIMENTO I - Síndrome febril aguda suspeita de leptospirose

ALGORITMO II – Condutas no primeiro atendimento de pacientes com leptospirose e com sinais de alerta

Referências bibliográficas

LEPTOSPIROSE – GUIA DE DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

1. Introdução:

A leptospirose é uma zoonose de importância mundial, causada por leptospiras patogênicas transmitidas pelo contato com urina de animais infectados ou água e lama contaminadas pela bactéria. Um amplo espectro de animais sinantrópicos, domésticos e selvagens, serve como reservatório para a persistência de focos de infecção. No meio urbano, os principais reservatórios são os roedores (especialmente o rato de esgoto); outros reservatórios são os suínos, bovinos, equinos, ovinos e cães.

O homem, hospedeiro terminal e acidental da doença, infecta-se ao entrar em contato com a urina de animais infectados de modo direto ou indireto, por meio do contato com água, lama ou solo contaminados. A penetração do microrganismo ocorre através da pele com lesões, pele íntegra quando imersa em água por longo tempo ou mucosas. A transmissão inter-humana é muito rara e de pouca relevância epidemiológica.

É uma doença infecciosa febril de início abrupto, cujo espectro clínico pode variar desde quadros oligossintomáticos, leves e de evolução benigna a formas graves. A síndrome de Weil, comumente descrita como icterícia, insuficiência renal e hemorragias, é a manifestação clássica de leptospirose grave. No entanto, a síndrome de hemorragia pulmonar vem sendo reconhecida como uma forma grave e emergente da doença. A letalidade de formas graves de leptospirose é de aproximadamente 10% e chega a 50% quando ocorre a síndrome de hemorragia pulmonar.

A leptospirose é um importante problema de saúde pública no Brasil, e em outros países tropicais em desenvolvimento, devido à alta incidência nas populações que vivem em aglomerações urbanas sem a adequada infra-estrutura sanitária e com altas infestações de roedores. Estes fatores, associados às estações chuvosas e às inundações, propiciam a

disseminação e a persistência da leptospira no ambiente, predisõem o contato do homem com águas contaminadas e facilitam a ocorrência de surtos.

No país, a doença tem grande importância social e econômica devido à sua alta incidência e percentual significativo das internações, alto custo hospitalar e perdas de dias de trabalho, como também por sua letalidade. Os principais padrões epidemiológicos da leptospirose encontrados no Brasil são:

1. Doença de distribuição endêmica no país, com ocorrência durante todos os meses do ano e com coeficiente médio de incidência anual de 1,9/100.000 habitantes.
2. Epidemias urbanas anuais principalmente em comunidades carentes, pós-enchentes e inundações, onde se encontra a maioria dos casos anuais detectados.
3. Surtos em áreas rurais, ainda pouco detectados pelos sistemas de vigilância, principalmente em locais de cultura de subsistência como em plantadores de arroz, na região de várzea Alegre, Ceará, 2009, onde foram confirmados 68 casos.
4. Surtos relacionados à ocorrência de desastres naturais de grande magnitude, como inundações ocorridas no Acre em 2006 (470 casos) e em Santa Catarina em 2008 (496 casos; dados preliminares de abril, 2009).

2. Manifestações clínicas

O período de incubação da doença varia de 1 a 30 dias, sendo mais frequente entre 5 a 14 dias.

A doença apresenta manifestações clínicas variáveis, desde formas assintomáticas e oligossintomáticas até quadros clínicos graves associados a manifestações fulminantes.

Didaticamente, as apresentações clínicas da leptospirose foram divididas dentro das fases evolutivas da doença: a fase precoce (leptospirêmica) e a fase tardia (fase imune). A fase precoce da doença é caracterizada pela instalação abrupta de febre, comumente acompanhada

de cefaléia e mialgia e, frequentemente, não pode ser diferenciada de outras causas de doenças febris agudas.

Em aproximadamente 15% dos pacientes a leptospirose progride para a fase tardia da doença, que é associada com manifestações graves e potencialmente letais.

2.1. Fase precoce

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

A doença se manifesta com início súbito de febre, cefaléia, mialgia, anorexia, náuseas e vômitos. Podem ocorrer diarreia, artralgia, hiperemia ou hemorragia conjuntival, fotofobia, dor ocular e tosse. Exantema ocorre em 10-20% dos pacientes e apresenta componentes de eritema macular, papular, urticariforme ou purpúrico, distribuídos no tronco ou região pré-tibial. Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia podem ocorrer, mas são achados menos comuns (<20%). Esta fase tende a ser autolimitada e regride em três a sete dias sem deixar sequelas. É frequentemente diagnosticada como uma "síndrome gripal", "vírose" ou outras doenças que ocorrem na mesma época, como dengue ou influenza.

É importante notar a existência de alguns sinais e sintomas que podem ajudar a diferenciar a fase precoce da leptospirose de outras causas de doenças febris agudas. Sufusão conjuntival é um achado característico da leptospirose e é observado em cerca de 30% dos pacientes. Este sinal aparece no final da fase precoce da doença e é caracterizado por hiperemia e edema da conjuntiva ao longo das fissuras palpebrais. Com a progressão da doença, os pacientes também podem desenvolver petéquias e hemorragias conjuntivais. Geralmente a leptospirose é associada à intensa mialgia, principalmente em região lombar e nas panturrilhas. Entretanto,

nenhum desses sinais clínicos da fase precoce da doença é suficientemente sensível ou específico na diferenciação da leptospirose de outras causas de febre aguda.

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

2.2. Fase tardia

Em 10 a 15% dos pacientes com leptospirose ocorre a evolução para manifestações clínicas graves, que tipicamente iniciam-se após a primeira semana de doença, mas que pode ocorrer mais cedo especialmente em pacientes com apresentações fulminantes. A manifestação clássica da leptospirose grave é a síndrome de Weil, caracterizada pela tríade de icterícia, insuficiência renal e hemorragias, mais comumente pulmonar. Entretanto, estas manifestações podem se apresentar concomitantemente ou isoladamente na fase tardia da doença. A síndrome de hemorragia pulmonar é caracterizada por lesão pulmonar aguda e sangramento pulmonar maciço e vem sendo cada vez mais reconhecida no Brasil como uma manifestação distinta e importante da leptospirose na fase tardia. Enquanto a letalidade geral para os casos de leptospirose notificados no Brasil é de 10%, a letalidade para os pacientes que desenvolvem hemorragia pulmonar é maior que 50%.

A icterícia é considerada um sinal característico e tipicamente apresenta uma tonalidade alaranjada muito intensa (icterícia rubínica), em geral aparecendo entre o 3º e o 7º dia da doença. A presença de icterícia é frequentemente usada para auxiliar no diagnóstico da leptospirose, sendo um preditor de pior prognóstico devido à sua associação com a síndrome de Weil. No entanto, é importante notar que manifestações graves da leptospirose, como a

hemorragia pulmonar e insuficiência renal, podem ocorrer em pacientes anictéricos. Portanto, os médicos não devem se basear unicamente na presença de icterícia para identificar pacientes com leptospirose ou com risco de complicações graves da doença.

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

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

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

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

ATENÇÃO: Os casos da “Forma Pulmonar Grave da Leptospirose”, podem evoluir para insuficiência respiratória aguda, hemorragia maciça, ou síndrome de angústia respiratória do adulto. Muitas vezes precede o quadro de icterícia e insuficiência renal. O óbito pode ocorrer nas primeiras 24 horas de internação.

2.3. Fase da convalescença:

Por ocasião da alta do paciente, astenia e anemia podem ser observadas. A eliminação de leptospiras pela urina (leptospirúria) pode continuar por uma semana ou, mais raramente, por vários meses após o desaparecimento dos sintomas. A icterícia desaparece lentamente, podendo durar dias ou semanas. Os níveis de anticorpos, detectados pelos testes sorológicos, diminuem progressivamente, mas em alguns casos permanecem elevados por vários meses. Este fato não deve ser interpretado como sendo uma infecção prolongada, pois esta situação não é descrita para a leptospirose humana, exceto em casos raros com comprometimento

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

imunológico. Uveíte unilateral ou bilateral, caracterizada por irite, iridociclite e coriorretinite, pode ocorrer até 18 meses após a infecção pode persistir por anos.

3. Atendimento ao paciente com suspeita de leptospirose

A abordagem do paciente com suspeita de leptospirose deve seguir uma rotina de anamnese e exame físico.

3.1. Caso suspeito de Leptospirose:

Indivíduo com febre, cefaléia e mialgia, que apresente pelo menos UM dos seguintes critérios:

Critério 1 - Antecedentes epidemiológicos sugestivos nos 30 dias anteriores à data de início dos sintomas:

- exposição a enchentes, alagamentos, lama ou coleções hídrica
- exposição a esgoto, fossas, lixo e entulho
- atividades que envolvam risco ocupacional como coleta de lixo, catador de material para reciclagem, limpeza de córregos, trabalhar em água ou esgoto, manejo de animais, agricultura em áreas alagadas
- vínculo epidemiológico com um caso confirmado por critério laboratorial
- residir ou trabalhar em áreas de risco para a leptospirose

Áreas de risco: áreas determinadas pela Vigilância Epidemiológica a partir da análise da distribuição espacial e temporal de casos de leptospirose, bem como dos fatores de risco envolvidos.

Critério 2 - Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas:

- Sufusão conjuntival
- Sinais de insuficiência renal aguda (incluindo alterações no volume urinário)
- Icterícia e/ou aumento de bilirrubinas

- Fenômeno hemorrágico

3.2. Anamnese

A história clínica deve ser a mais detalhada possível e os itens a seguir devem constar em prontuário.

3.2.1. História da doença atual

Cronologia de sinais e sintomas: Registrar a data do atendimento e os sinais e sintomas apresentados pelo paciente desde o início do quadro clínico. Registrar dados referentes a atendimento ou hospitalização anterior recente, incluindo as datas de início de sintomas, de atendimento e/ou internação.

Pesquisa de sinais de alerta: Os sinais de alerta serão descritos posteriormente, no entanto esses sinais são de grande auxílio ao profissional de saúde no momento de decisão sobre a necessidade de internação do paciente e devem ser investigados ativamente durante a anamnese e exame físico.

3.2.2. Epidemiologia

Perguntar sobre antecedentes epidemiológicos sugestivos da doença (ver no tópico definição de caso) nos últimos 30 dias anteriores ao início de sintomas, com especial atenção para situação de risco e ocupação do paciente, registrando a data e o endereço do local provável de infecção e a ocorrência de casos anteriores de leptospirose humana ou animal no mesmo.

3.3. Exame físico:

- Exame físico geral

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

- Sinais vitais: PA, FC, FR e temperatura
- Observar o estado de hidratação
- Observar sangramentos
- Avaliar diurese
- Avaliar o nível de consciência
- Investigar a presença de icterícia

Dependendo da gravidade do caso, os sinais vitais deverão ser monitorados a cada 3 horas.

4. Indicações para internação hospitalar

A presença dos sinais de alerta listados no quadro a seguir indicam a possibilidade de gravidade do quadro clínico e sugerem necessidade de internação hospitalar.

SINAIS CLÍNICOS DE ALERTA

- 1. Dispnéia, tosse e taquipnéia**
- 2. Alterações urinárias, geralmente oligúria**
- 3. Fenômenos hemorrágicos, incluindo hemoptise e escarros hemoptoicos**
- 4. Hipotensão**
- 5. Alterações do nível de consciência**
- 6. Vômitos frequentes**
- 7. Arritmias**
- 8. Icterícia**

4.1. Se o paciente apresentar um ou mais dos sinais de alerta acima relacionados, deve-se indicar a internação, iniciar a antibioticoterapia e medidas de suporte direcionadas para os órgãos-alvo acometidos, principalmente pulmões e rins.

4.2. Os pacientes que não apresentarem sinais de alerta poderão ser tratados ambulatorialmente. A antibioticoterapia é indicada sempre que se suspeita do diagnóstico de leptospirose. Alguns trabalhos sugerem que sua efetividade é maior quando iniciada no início da doença, na primeira semana de início dos sintomas, porém sua indicação pode ser feita em qualquer momento da doença.

4.3. Os pacientes que não apresentarem sinais de alerta deverão ser orientados quanto à hidratação, uso de sintomáticos, e busca por atendimento médico para reavaliação após 24 a 72 horas, ou retorno, a qualquer momento, se constatarem o aparecimento de sinais de alerta ou piora do quadro clínico.

5. Conduta diagnóstica

Estão listados posteriormente os critérios de confirmação de casos. Para tal, é necessário coletar amostras clínicas do caso suspeito para os testes diagnósticos específicos e acompanhar os resultados dos exames inespecíficos que auxiliam no esclarecimento do diagnóstico.

5.1. Exames iniciais: os seguintes exames deverão ser solicitados inicialmente numa rotina de suspeita clínica de leptospirose, com objetivo de ajudar na diferenciação com outras doenças e avaliação da gravidade do caso: hemograma e bioquímica (uréia, creatinina, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina e CPK, Na⁺ e K⁺). Se necessário, também devem ser solicitados: radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e

gasometria arterial. Nas fases iniciais da doença, as alterações laboratoriais podem ser inespecíficas.

As alterações mais comuns nos exames laboratoriais, especialmente na fase tardia da doença são:

- Elevação das bilirrubinas totais com predomínio da fração direta, podendo atingir níveis elevados.
- Plaquetopenia.
- Leucocitose, neutrofilia e desvio à esquerda.
- Gasometria arterial mostrando acidose metabólica e hipoxemia.
- Aumento de uréia e creatinina.
- Potássio sérico normal ou diminuído, mesmo na vigência de insuficiência renal aguda (potássio elevado pode ser visto ocasionalmente e, neste caso, indica pior prognóstico).
- Creatinoquinase (CPK) elevada.
- Transaminases normais ou com aumento de 3 a 5 vezes o valor da referência (geralmente não ultrapassam a 500 UI/dl), podendo a TGO (AST) estar mais elevada que a TGP (ALT).
- Anemia normocrômica (a observação de queda nos níveis de Hb e Ht durante exames seriados sem exteriorização de sangramentos pode ser indício precoce de sangramento pulmonar).
- Fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT) normais ou elevadas.
- Atividade de protrombina (AP) diminuída ou tempo de protrombina (TP) aumentado ou normal.
- Baixa densidade urinária, proteinúria, hematúria microscópica e leucocitúria são frequentes no exame sumário de urina.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

- Líquor com pleocitose linfomonocitária ou neutrofílica moderada (abaixo de 1.000 células/mm³, comum na segunda semana da doença, mesmo com ausência clínica da evidência de envolvimento meníngeo); pode haver predomínio de neutrófilos, gerando confusão com meningite bacteriana inespecífica.
- Radiografia de tórax: infiltrado alveolar ou lobar, bilateral ou unilateral, congestão e SARA.
- Eletrocardiograma: fibrilação atrial, bloqueio átrio ventricular e alteração da repolarização ventricular.

Eventualmente, outros exames complementares poderão ser solicitados de acordo com a necessidade (vide sinais de alerta).

Obs: A leptospirose ictérica é associada a aumentos séricos de bilirrubina direta que pode ser diferenciada das hepatites virais pelos achados de aumento dos níveis de CPK, leve a moderada elevação de aminotransaminases (<400U/L) e leucocitose com desvio à esquerda. O achado de hipocalcemia moderada a grave é útil para diferenciar a leptospirose de outras doenças infecciosas que causam insuficiência renal aguda.

Os resultados dos exames deverão estar disponibilizados o mais breve possível.

5.2. Exames de seguimento: os mesmos exames inespecíficos recomendados para a avaliação de rotina de um caso suspeito de leptospirose são relevantes para acompanhamento clínico dos pacientes, sobretudo: hemograma, coagulograma, transaminases, bilirrubinas, CPK, uréia, creatinina, eletrólitos, gasometria, radiografia de tórax e eletrocardiograma.

5.3. Exames sorológicos específicos

Os métodos sorológicos são eleitos para o diagnóstico da leptospirose. Os mais utilizados em nosso meio são o teste ELISA-IgM e a microaglutinação (MAT), que serão descritos

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

posteriormente. Estes exames deverão ser realizados pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública/LACENs, pertencentes à Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Exames complementares de maior complexidade, não disponibilizados nos LACENs, podem ser solicitados por meio destes ao Laboratório de Referência Nacional para Leptospirose (ex.: imunohistoquímica, técnicas baseadas em PCR e tipagem de isolados clínicos).

Quadro 1. Normas para Procedimentos Laboratoriais: Coleta e conservação de material para diagnóstico de Leptospirose

Tipo de diagnóstico	Tipo de material	Quantidade	Nº amostra	Período da coleta	Recipiente	Transporte	Estocagem longo prazo
Cultura	Sangue	1, 2 e 3 gotas por tubo* (Total=3 tubos por paciente)	1	Fase aguda (preferencialmente antes de tratamento antibiótico, ideal até o 7º dia do início dos sintomas)	Meio semi-sólido ou líquido de cultura EMJH ou Fletcher	Temperatura ambiente	Uma a duas semanas nos meios adequados em temperatura ambiente e no escuro
Micro-aglutinação	Soro (sem hemólise)	3,0ml	2	Amostras pareadas nas fases aguda e convalescente: a primeira no primeiro atendimento e a segunda após um intervalo de 14 a 21 (máx 60) dias	Frasco adequado para congelamento (tubo de ensaio) sem anticoagulante	No gelo (4°C)	Congelado -20°C
ELISA-IgM	Soro (sem	3,0ml	1 ou 2	Fase aguda (no primeiro atendimento); se for	Frasco adequado para congelamento	No gelo (4°C)	Congelado -20°C

	hemólise)			negativo, coleta uma segunda amostra em 5-7 dias.	(tubo de ensaio) sem anticoagulante		
PCR	Plasma ou soro	1,0 ml	1	Fase Aguda. Início dos sintomas: 1-10 dias	Frasco adequado para congelamento	Congelado	-20°C (ideal: - 70°C)
Histopatologia e Imuno-histoquímica	Blocos em Parafina ou tecidos em formalina tamponada	Conforme manuais de patologia	1	post-mortem	Frasco adequado para transporte de blocos de parafina ou frascos com a solução de preservação	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente

Fonte: SVS/MS

5.4. Diagnóstico Diferencial

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

a. Fase precoce: dengue, influenza (síndrome gripal), malária, riquetsioses, doença de Chagas aguda, dentre outras.

b. Fase tardia: hepatites virais agudas, dengue hemorrágico, hantavirose, febre amarela, malária grave, febre tifóide, endocardite, riquetsioses, doença de Chagas aguda, pneumonias, pielonefrite aguda, apendicite aguda, sepse, meningites, colangite, colecistite aguda, coledocolitíase, esteatose aguda da gravidez, síndrome hepatorenal, síndrome hemolítico-urêmica, outras vasculites incluindo lúpus eritematoso sistêmico, dentre outras.

6. Condutas na Internação

Para avaliação inicial dos pacientes internados, deverão ser solicitados os seguintes exames: hemograma; bioquímica (uréia, creatinina, bilirrubina total e frações, atividade de protrombina, TGO, TGP, GGT, FA, CPK, Na⁺ e K⁺); radiografia de tórax; gasometria arterial; ECG; sorologia para leptospirose e hemoculturas para *Leptospira* e aeróbios. Devem ser reavaliados os sinais vitais, diurese e sinais de alerta, a cada 3 horas ou de acordo com a necessidade do paciente.

6.1. Critérios de internação em Unidade de Terapia Intensiva

Os seguintes critérios deverão ser considerados para internação do paciente em UTI:

- a. Dispneia ou taquipneia (FR > 28ipm).
- b. Hipoxemia (PO₂ < 60 mmHg em ar ambiente).
- c. Escarros hemoptóicos ou hemoptise.
- d. Infiltrado em radiografia de tórax com ou sem manifestações de hemorragia pulmonar (hemoptóicos ou hemoptise).
- e. Insuficiência renal aguda.

- f. Distúrbios eletrolíticos e ácido-base que não respondem à reposição intravenosa de volume e/ou eletrólitos.
- g. Hipotensão refratária a volume.
- h. Arritmias cardíacas agudas.
- i. Alteração do nível de consciência.
- j. Hemorragia digestiva.

A queda de hemoglobina, especialmente para o paciente hidratado e sem exteriorização de sangramento, pode sugerir precocemente sangramento pulmonar. A queda súbita da hemoglobina, especialmente se associada a manifestações de comprometimento pulmonar (tosse, taquidispnéia, alterações radiológicas), assim como a presença de escarros hemoptóicos ou hemoptise, são critérios indicativos de internação em UTI preferencialmente em Unidade de Referência (ver Algoritmo II).

7. Conduta terapêutica

Os algoritmos I e II (anexos) resumem a conduta terapêutica na leptospirose.

7.1. Antibioticoterapia

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

7.1.1. Fase precoce:

a. Amoxicilina

Adultos: 500 mg VO 8/8h por 5 a 7 dias

Crianças: 50mg/kg/dia VO, divididos por 6-8h por 5 a 7 dias

OU

b. Doxíciclina 100 mg VO 12/12h, por 5 a 7 dias

Importante: A Doxíciclina não deve ser utilizada em crianças menores de 9 anos, mulheres grávidas e em pacientes portadores de nefropatias ou hepatopatias.

A azitromicina ou claritromicina são alternativas para pacientes com contra-indicação para uso de amoxicilina e doxíciclina. Embora o uso de macrolídeos ainda não tenha sido avaliado em testes clínicos, sua eficácia já foi demonstrada em trabalhos experimentais.

7.1.2. Fase tardia:

a) Adultos

- Penicilina G Cristalina: 1.5 milhões UI, IV de 6/6 horas OU

- Ampicilina : 1g IV 6/6h OU

- Ceftriaxona: 1 a 2 g IV 24/24h ou Cefotaxima 1g IV 6/6h.

b. Crianças:

- Penicilina cristalina: 50 a 100.000 U/kg/dia IV, em 4 ou 6 doses OU

-Ampicilina: 50-100mg/kg/dia IV dividido em 4 doses OU

-Ceftriaxona: 80 a 100mg/kg/dia em uma ou duas doses OU Cefotaxima: 50 a 100mg/kg/dia em duas a quatro doses.

Duração do tratamento com antibióticos intravenosos: pelo menos 7 dias.

7.2. Conduta terapêutica de suporte

De grande relevância no atendimento dos casos moderados e graves, as medidas terapêuticas de suporte devem ser iniciadas precocemente com o objetivo de se evitar complicações e óbito.

7.2.1. Fase precoce:

Orientação de repouso com uso de sintomáticos (evitando-se o uso de aspirina), hidratação adequada, coleta de exames para diagnóstico específico, retornos periódicos entre 24 a 72 horas para acompanhamento clínico ou em caso de aparecimento de sinais de alerta ou piora dos sintomas.

7.2.2. Fase tardia:

a. Manejo Respiratório

- Clínica de insuficiência respiratória, hemorragia pulmonar evidente ou radiografia de tórax com padrão de hemorragia alveolar ou SARA: garantir proteção de via aérea e ventilação mecânica protetora.
- Sempre que possível fazer gasometria; se a $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ (em ar ambiente), fornecer O_2 2 a 15 L/min, por cateter nasal ou máscara facial, ou ventilação mecânica não invasiva com CPAP (de acordo com as condições clínicas do paciente). Repetir gasometria após otimização de suporte de O_2 : se $PaO_2 < 60\text{mmHg}$, intubar e instituir ventilação mecânica protetora.
- A ventilação mecânica com estratégia protetora consiste no uso de volumes correntes baixos (6mL/kg) e pressão de platô $< 30\text{cm}$ de água para reduzir o risco de barotrauma em pacientes com lesão pulmonar aguda e SARA. Manobras de recrutamento alveolar e

incremento do PEEP são fundamentais nos casos com comprometimento respiratório grave, principalmente naqueles que evoluírem com potencial sangramento pulmonar. O PEEP inicial de 5cm de água deve ser aumentado conforme a demanda e associado a medidas de recrutamento e de incremento da FiO_2 visando manter a $PaO_2 > 60\text{mmHg}$, a $SatO_2 > 90\%$ e a relação $PO_2/FiO_2 > 200$.

b. Manejo Sistêmico:

- Em caso de desidratação, expandir com Soro Fisiológico 0,9% (iniciar com 500mL e repetir duas a três vezes conforme a necessidade) e observar a resposta. Se mantiver hipotensão após hidratação adequada, administrar noradrenalina na dose inicial de $0,05\mu\text{g/kg/min}$ em infusão contínua e com ajustes visando manter a $PAmédia > 60\text{mmHg}$. Na falta de noradrenalina, a dopamina pode ser utilizada na dose inicial de $5\mu\text{g/kg/min}$ com acréscimos de 2 a $3\mu\text{g/kg/min}$, visando manter a $PAmédia > 60\text{mmHg}$ até o máximo de $20\mu\text{g/kg/min}$. A dobutamina pode ser associada ou usada isoladamente nos casos de disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), choque cardiogênico, ou de acordo com parâmetros da saturação venosa mista na dose inicial de $5\mu\text{g/kg/min}$ com acréscimos de 2 a $3\mu\text{g/kg/min}$, até o máximo de $20\mu\text{g/kg/min}$ visando manter a $PAmédia > 60\text{ mmHg}$.
- Nos pacientes com comprometimento pulmonar e hemorragia realizar hidratação com cautela, principalmente se o paciente estiver oligúrico. Hidratação intravenosa excessiva pode piorar a função pulmonar destes pacientes.

c. Manejo Renal:

- Monitorizar a diurese e níveis séricos de uréia e creatinina.

- Se o paciente mantiver insuficiência renal oligúrica após hidratação adequada pode-se tentar revertê-la com furosemida. Entretanto, não se deve retardar o início da diálise se ela for indicada.
- No caso de insuficiência renal aguda oligúrica instalada, indicar diálise (de preferência, a hemodiálise) precocemente e diária, para diminuir os níveis de uréia e creatinina. Em locais onde a hemodiálise não puder ser realizada, deve ser feita a diálise peritoneal, a qual também deve ser iniciada precocemente nos pacientes oligúricos.
- **Insuficiência renal não-oligúrica:** realizar hidratação adequada e reavaliar a necessidade de diálise. Já os pacientes com comprometimento pulmonar podem ter indicação de diálise mais precoce, mesmo que tenham alguma diurese.
- **Hipocalemia grave** ($K^+ < 2,5\text{mEq/l}$), acompanhada ou não de arritmia cardíaca, repor potássio na velocidade de $0,5\text{mEq/kg/h}$ até o máximo de 10 a 20mEq/h , diluído em soluções de no máximo 80mEq/l , durante 2 horas, reavaliando com novas dosagens de potássio. Repor com cautela na presença de insuficiência renal. Nas hipopotassemias mais leves, aumentar a dose de potássio na manutenção.

d. Manejo da Hemorragia:

- Nos casos com plaquetopenia grave ($\leq 20.000/\text{mm}^3$) e com fenômenos hemorrágicos ($\leq 50.000/\text{mm}^3$), deve-se administrar concentrado de plaquetas, principalmente quando o paciente for submetido a procedimento médico invasivo como passagem de cateter venoso central.
- Se o coagulograma estiver alterado (TP elevado, AP diminuído, tempo de sangramento e tempo de coagulação aumentados), nas hemorragias maciças sugere-se a utilização de plasma fresco congelado. Coagulação intravascular disseminada não é um fenômeno muito observado nos pacientes com leptospirose.

- Prevenção de hemorragia digestiva: pantoprazol (40mg IV de 12/12h) ou omeprazol (40mg IV de 12/12h) ou ranitidina (50mg IV de 8/8h ou 6/6h).

e. Manejo Cardíaco:

Arritmias cardíacas (fibrilação atrial e extrassístoles supra ventriculares e ventriculares): corrigir inicialmente os distúrbios hidroeletrólíticos; caso persistam as arritmias, tratar direcionado para o tipo de arritmia. No caso de disfunção miocárdica, ICC ou choque cardiogênico, o uso de droga vasoativa com efeito inotrópico, como a dobutamina, pode ser mais adequado, como descrito na orientação para o manejo sistêmico (item b).

8. Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia **pré-exposição** está indicada apenas para alguns indivíduos, como militares em manobras e certos trabalhadores, que irão se expor a situações de risco em áreas de alta endemicidade por período relativamente curto. A posologia para profilaxia pré-exposição é de 200mg de doxiciclina uma vez por semana durante o período de risco. Em caso de contra-indicação para uso de doxiciclina (ex: crianças, mulheres), podem ser considerados como alternativas para profilaxia pré-exposição o uso de amoxicilina, penicilina benzatina ou azitromicina.

Embora não haja evidência científica que comprove a eficácia da profilaxia **pós-exposição**, ela tem sido recomendada em situações específicas como, por exemplo, acidente de laboratório ou exposição à situação de alto risco, como o contato com urina de animal potencialmente infectado ou doente. Não há consenso sobre a dose ou duração da quimioprofilaxia. Entretanto, alguns especialistas recomendam a doxiciclina na dose de 100mg, de 12/12h por 5 a 7 dias. Crianças

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009- no prelo.

menores de 9 anos, mulheres grávidas e pessoas com insuficiência renal aguda ou crônica, hepatopatia e farmacodermia não devem receber a quimioprofilaxia com doxiciclina devido a toxicidade e aos efeitos adversos desse medicamento na formação óssea e dentária. Em caso de contra-indicação, este antibiótico poderá ser substituído por amoxicilina 500mg, VO de 8/8h pelo mesmo período.

9. Critérios de alta hospitalar

Para ter alta hospitalar, os pacientes internados precisam preencher todos os critérios a seguir: regressão das manifestações clínicas, sangramentos, plaquetopenia, quadro pulmonar, insuficiência renal e poliúria.

Obs: a icterícia residual não contra-indica a alta pois regride lentamente em dias ou semanas.

10. Critérios de confirmação do caso

10.1. Critério laboratorial - Caso suspeito associado a um ou mais dos seguintes resultados de exames:

10.1.1. Sorológico: Método de Elisa ou Micro-aglutinação (MAT)

- Teste ELISA-IgM reagente.
- Soroconversão na MAT, entendida como uma primeira amostra (fase aguda) não reagente e uma segunda amostra (14-21 dias após; máximo até 60 dias) com título maior ou igual a 200.
- Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos da MAT, entre duas amostras sanguíneas coletadas com um intervalo de 14 a 21 dias (máximo de 60 dias).
- Quando não houver disponibilidade de duas ou mais amostras, um título maior ou igual a 800 na MAT confirma o diagnóstico.

10.1.2. Isolamento da *Leptospira* ou componentes da bactéria:

- Isolamento da leptospira em sangue.
- Detecção de DNA por PCR em amostra de sangue com anticoagulante em pacientes que evoluíram para óbito antes do 7º dia.

10.1.3. Detecção da bactéria nos tecidos: Imunohistoquímica ou outras análises anátomo-patológicas coradas com tinta de prata positivas.

O resultado **NEGATIVO** (não reagente) de qualquer exame sorológico específico para a leptospirose (Elisa-IgM, microaglutinação), com amostra sangüínea coletada antes do 7º dia do início dos sintomas, ***não descarta o caso suspeito***. Outra amostra sangüínea deverá ser coletada, a partir do 7º dia do início dos sintomas, para auxiliar na interpretação do diagnóstico, conforme referido anteriormente (lembrar que o pico de produção de anticorpos dá-se a partir do 14º dia do início dos sintomas).

Observações adicionais em caso de óbito

- a) Todo óbito deve ser investigado. Em caso de pacientes com síndrome febril, febril-ictérica ou febril-hemorrágica, sem diagnóstico definido, recomenda-se coletar imediatamente após o óbito uma amostra de 10ml de sangue para sorologia de leptospirose (pesquisa de anticorpos IgM) , mesmo que tenham sido colhidas amostras anteriormente. Esta amostra servirá para diagnóstico laboratorial de leptospirose bem como de outras doenças com sintomas comuns. Para afastar meningococemia e septicemia, sugere-se também coletar sangue para hemocultura.
- b) Fragmentos de tecido de diversos órgãos (fígado, pulmão, rim, cérebro, pâncreas, coração e músculo esquelético/panturrilha) podem ser retirados por ocasião da necropsia, devendo ser realizada tão logo seja constatado o óbito em até no máximo 8 horas após a morte.
- c) Para realização dos exames histopatológico e de imunohistoquímica, o material coletado deve ser armazenado em frasco com formalina tamponada, mantido e transportado em

temperatura ambiente. Cada LACEN deverá orientar os serviços de vigilância e assistência de sua unidade federada sobre a melhor maneira de proceder à coleta e de encaminhar as amostras.

- d) Outros exames específicos e de maior complexidade nos casos de óbito (ex: PCR em tecidos) podem ser realizados de acordo com orientação e protocolos específicos - mediante orientação caso a caso do Laboratório de Referência Nacional.

10.2. Critério clínico-epidemiológico

Todo caso suspeito que apresente febre e alterações nas funções hepática, renal ou vascular, associado a antecedentes epidemiológicos (descritos na definição de caso suspeito) e que não tenha sido possível a coleta de material para exames laboratoriais específicos, ou estes tenham resultado não reagente com amostra única coletada antes do 7º dia de doença.

10.3. Caso descartado:

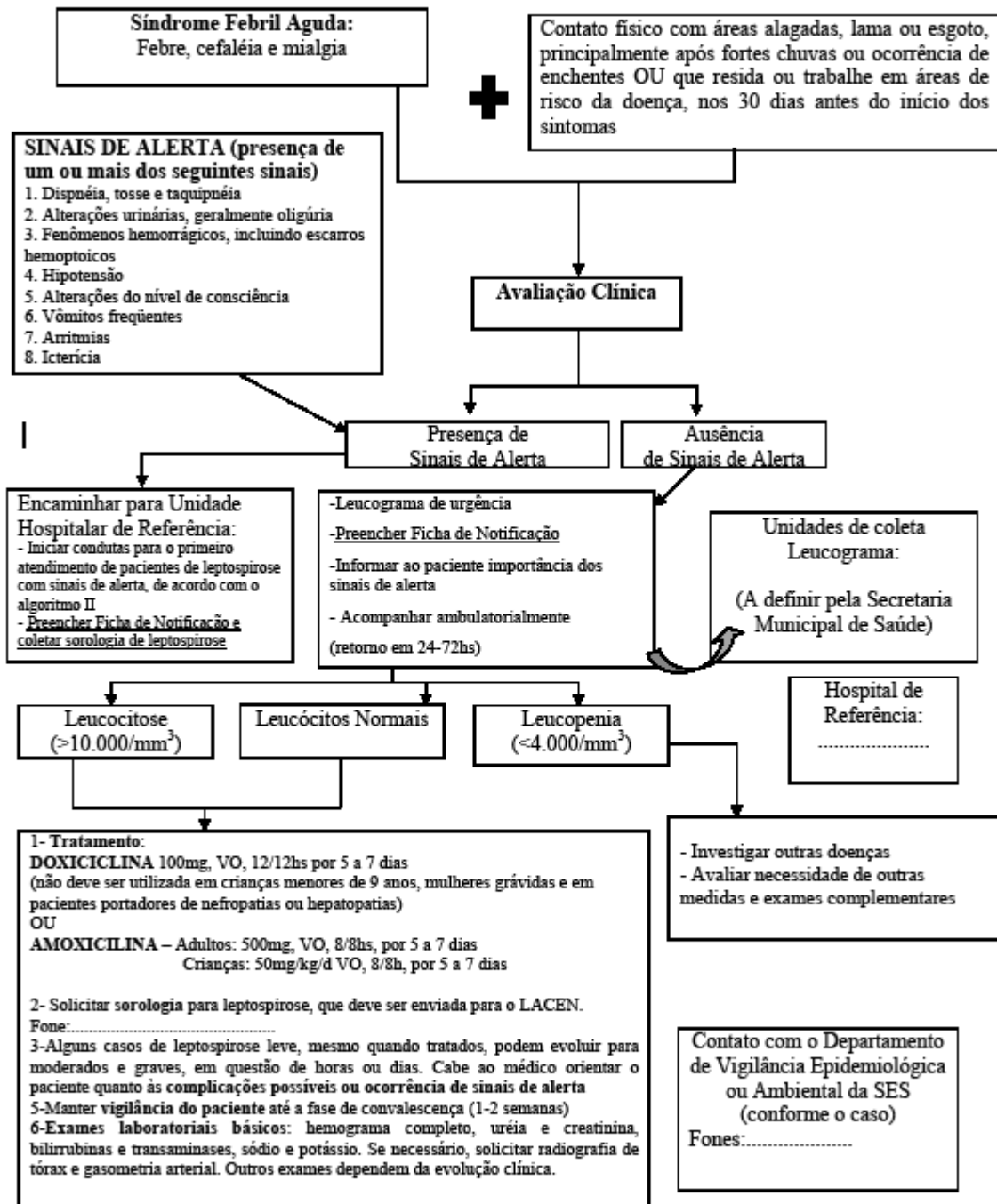
- Teste de Elisa IgM não reagente em amostra sanguínea coletada a partir do 7º dia de início de sintomas. Em pacientes provindos de áreas rurais, o clínico deverá também considerar história clínica e antecedentes epidemiológicos para o fechamento do caso.
- Duas reações de microaglutinação não reagentes (ou reagentes sem apresentar soroconversão nem aumento de 4 vezes ou mais nos títulos), com amostras sanguíneas coletadas a partir do primeiro atendimento do paciente e com intervalo de 2 a 3 semanas entre elas.
- Diagnóstico laboratorial confirmado para outra doença.

ANEXOS:

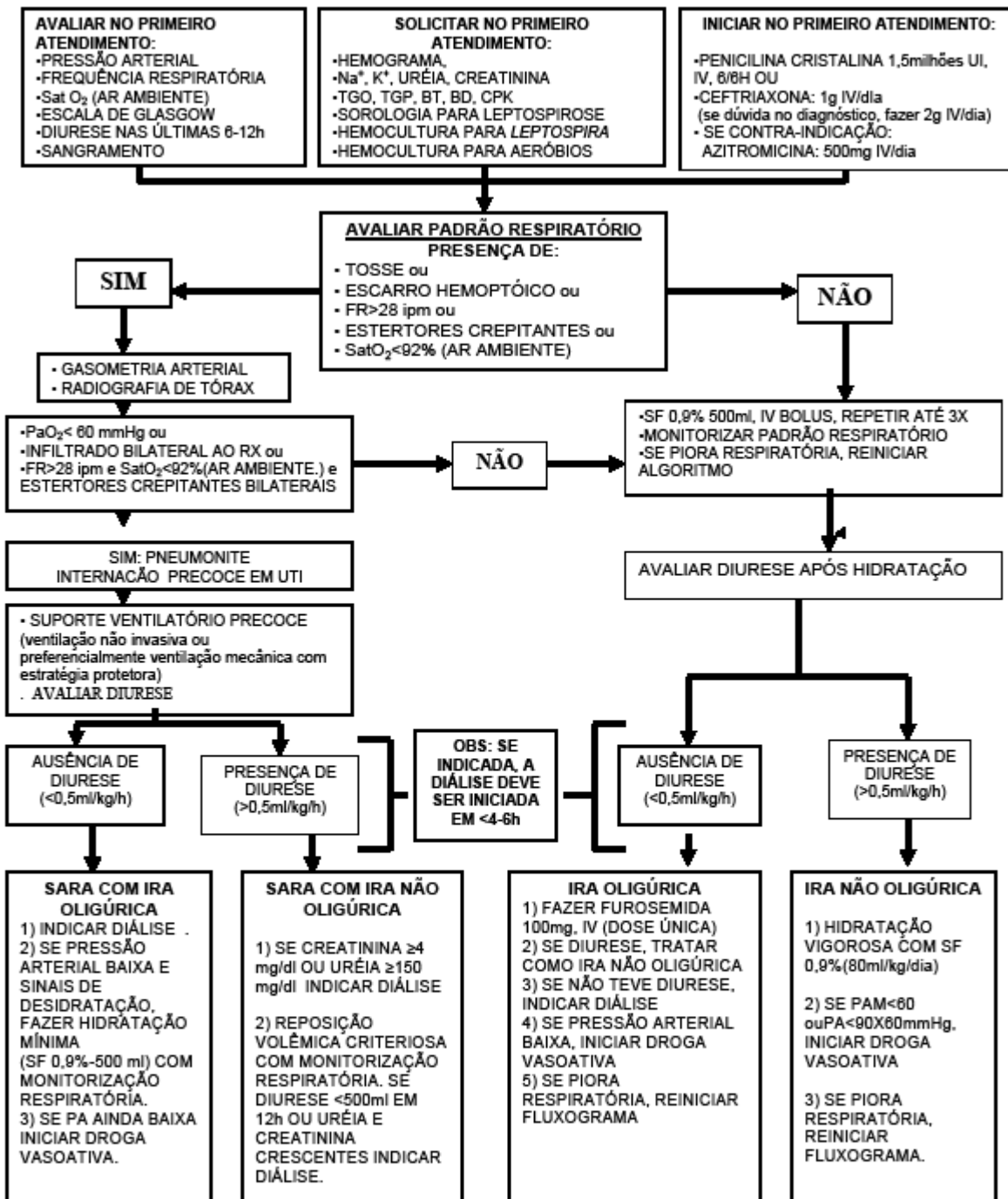
ALGORITMO DE ATENDIMENTO I - Síndrome febril aguda suspeita de leptospirose

ALGORITMO II – Conduas no primeiro atendimento de pacientes com leptospirose e com sinais de alerta

Algoritmo de Atendimento I
Síndrome Febril Aguda Suspeita de Leptospirose



ALGORITMO II - CONDUTAS NO PRIMEIRO ATENDIMENTO DE PACIENTES DE LEPTOSPIROSE E COM SINAIS DE ALERTA



1. O método dialítico preferencial é a hemodiálise. O tempo do início dos cuidados até a diálise deve ser no máximo de 4h.
 2. Pressão arterial (PA) baixa: PA média <80mmHg ou PA sistólica <90mmHg.
 3. Droga vasoativa: noradrenalina (≥0,05µg/kg/min) ou dopamina (≥25µg/kg/min).

Referências bibliográficas:

1. Andrade L, Daher EF, Seguro AC. Leptospiral nephropathy: Semin Nephrol 2008; 28: 383-394.
2. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. C J Am Soc Nephrol. 2007; 2:739-744.
3. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig MR, Gotuzzo E, Vinetz JM. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003; 3:757-71.
4. Diament D, Lomas AV, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. Infectious Disease Clinics of North America. , v.14, p.23 - 39, 2000.
5. Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. Leptospira and Leptospirosis. Melbourne, Australia: Medisci, 1999.
6. Gonçalves AJ, de Carvalho JE, Guedes e Silva JB, Rozembaum R, Vieira AR. Gonçalves. Hemoptysis and the adult respiratory distress syndrome as the causes of death in leptospirosis. Changes in the clinical and anatomicopathological patterns. Rev Soc Bras Med Trop. 1992; 25:261-70.
7. Gouveia EL, Metcalfe J, de carvalho AL, Aires TS, Villasboas-Bisneto JC, Queirroz A, Santos AC, Salgado K, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil. Emerg Infect Dis. 2008; 505-8.
8. Ko AI, Galvao Reis M, Dourado CMR, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Lancet 1999; 354:820-825.
9. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14:296-326.
10. Lomar AV, Diament D, Brito T, Veronesi R. Leptospiroses In: Veronesi - Tratado de Infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005, p. 1239-1256.

11. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbok J, Seguro AC. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1561-3.
12. McBride A; Athanzio DA; Reis MG; KO AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18(5):376-86.
13. Neves ES, Pereira MM, Galhardo MCG, Andrade J, Morgado M, Mendes RP: Leptospirosis in an AIDS patient - the first case reported. *Rev Soc Bras Med Trop.*27:39-42, 1994.
14. Pereira da Silva JJ, Dalston MO, de Carvalho JEM, Setúbal S, de Oliveira JMC, Pereira MM: Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35:1-9, 2002.
15. Ricaldi J; Vinetz JM. Leptospirosis in the tropics and in travelers. *Curr Infect Dis Reports* 2006; 8: 51-8.
16. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob.* 2000 Feb;13(4):249-55
17. Sitprija V; Kearkiat P.Nephropathy in Leptospirosis.*J Postgrad Med.* 2005;51:184-8.
18. Spichler A, Athanzio D, Buzzar M, Castro B, Chapolla E, Seguro A, Vinetz JM. Using death certificate reports to find severe leptospirosis cases, Brazil.*Emerg Infect Dis.* 2007 Oct;13(10):1559-61.
19. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanzio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B, Seguro A, Vinetz JM. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Dec;79(6):911-4
20. World Health Organization. Leptospirosis worldwide, 1999. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74:237-42.