

# BMJ Best Practice

## Leptospirose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	20
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
<b>Acompanhamento</b>	<b>30</b>
Recomendações	30
Complicações	30
Prognóstico	31
<b>Diretrizes</b>	<b>32</b>
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
<b>Recursos online</b>	<b>33</b>
<b>Referências</b>	<b>34</b>
<b>Imagens</b>	<b>39</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>41</b>

## Resumo

- ◇ Tem voltado como resultado do aumento de viagens internacionais e mudanças climáticas resultantes do aquecimento global. Os surtos foram associados a enchentes e desastres naturais.
- ◇ Associada à exposição ocupacional, esportes aquáticos e enchentes. Taxas mais elevadas foram relatadas em áreas tropicais durante as estações das chuvas e em regiões temperadas no final do verão.
- ◇ Apresentação bifásica. Podem apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, que vão de enfermidades subclínicas, em aproximadamente 90% dos casos, a insuficiência renal e hepática e hemorragia pulmonar.
- ◇ O tratamento inclui antibióticos e terapia de suporte.

## Definição

Uma zoonose de distribuição mundial, que representa um problema de saúde pública significativo.[1] [2] [3] [4] A infecção é causada por espiroquetas móveis do gênero *Leptospira* e mantida na natureza pela infecção renal crônica de animais portadores.[1] [2]

## Epidemiologia

A leptospirose é considerada a infecção zoonótica mais disseminada no mundo todo. Foi identificada em áreas rurais e urbanas nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas. A incidência atinge sua intensidade máxima durante a estação das chuvas, em áreas tropicais, e durante o final do verão, em regiões temperadas.[1] [7]

Mais de 1 milhão de casos ocorrem mundialmente todos os anos.[17] As taxas estimadas de incidência anual variam de 0.02 por 100,000 a 1.00 por 100,000 pessoas em áreas temperadas, e de 10 por 100,000 a 100 por 100,000 pessoas em regiões tropicais. As taxas de incidência são mais elevadas (100 para cada 100,000 pessoas) durante surtos.[6]

Cepas patogênicas e não patogênicas infectam cronicamente a urina de animais portadores. O principal fator de risco da aquisição da infecção é o contato direto ou indireto com a urina de animais infectados. O contato pode ocorrer após a exposição ocupacional ou o contato acidental com água. A transmissão direta de animais para humanos é comum em profissões como veterinários, açougueiros, fazendeiros de gado e porcos, e pessoas que trabalham com controle de roedores. Trabalhadores e atletas que participam de esportes aquáticos representam uma população em crescente risco. Nadar, praticar rafting, caiaque, canoagem, pesca, caça e trilha de bicicleta em água doce são atividades associadas a infecções de leptospirose, sobretudo após fortes pancadas de chuvas e enchentes.[18] [19] [20] [21] [22] Os surtos também foram associados a enchentes.[23] [24] [25] [26] [27] As forças armadas são outro grupo exposto a infecções durante atividades de alto risco em áreas endêmicas.[6] [28] Um mapeamento geográfico identificou exposição ocupacional em trabalhadores agrícolas na região cafeeira da Colômbia.[29] Aquisições incomuns ocorrem após acidentes laboratoriais, transfusão sanguínea e transplante.[30] A transmissão de um humano para outro humano é muito rara.[31] Determinou-se que, em alguns países, a infecção pode ser adquirida por andar descalço durante atividades da vida diária.[32]

Os homens geralmente são mais afetados que as mulheres.[18] [25] [33] [34] Algumas literaturas relatam que homens apresentam enfermidade mais grave em comparação com as mulheres. Não foi observada nenhuma predominância em qualquer faixa etária.

## Etiologia

O agente etiológico para leptospirose, como o nome indica, são as espiroquetas do gênero *Leptospira*. Dois importantes sistemas de classificação estão sendo usados para o gênero. O sistema tradicional é baseado em características fenotípicas, classificando o gênero em 2 espécies principais: *Leptospira interrogans* e *L. biflexa*. A especificidade dos diversos sorotipos dentro dos sorogrupos das espécies é conferida pelos antígenos O lipopolissacarídeos (LPS). As cepas *L. interrogans* são consideradas patogênicas com mais de 200 sorotipos, enquanto foram identificados 60 sorotipos de cepas de *L. biflexa*, que são consideradas saprofíticas.[6] O segundo sistema de classificação é baseado na hibridização DNA-DNA, que identificou 20 diferentes espécies no gênero *Leptospira*. [8] [35] As espécies patogênicas comuns em humanos incluem

L canicola, L hardjo, L hebdomadis, L autumnalis e L weilii.[6] De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os sorogrupos mais comuns são Icterohaemorrhagiae, Pomona, Sejroe, Australis, Autumnalis e Grippotyphosa.[5]

## Fisiopatologia

O período de incubação é geralmente de 7 a 14 dias, mas varia entre 2 e 30 dias. A infecção é iniciada através do contato direto ou indireto com a urina de animais infectados. Outras fontes de exposição incluem contato com sangue ou fluidos, ou tecidos de parto de animais infectados. As leptospirosas são mantidas na natureza por meio de infecção renal crônica em animais hospedeiros. Roedores e pequenos mamíferos são os hospedeiros mais comuns, mas a infecção também pode ser adquirida após o contato com gado, porcos e outros animais domésticos e selvagens. Assim que os animais forem infectados, eles irão excretar ou liberar leptospirosas pela urina durante o resto de sua vida. As leptospirosas penetram através de rompimentos na pele, membranas mucosas, inalação de gotículas respiratórias, contato com pele intacta encharcada e conjuntivite. O período de incubação é geralmente de 7 a 14 dias, mas varia entre 2 e 30 dias. A disseminação da leptospirose é provavelmente resultado da motilidade do organismo. Os fatores de virulência ainda não foram bem descritos; no entanto, postulou-se que as leptospirosas patogênicas liberam hemolisinas, esfingomielinases e fosfolipases. Os fatores de virulência adicionais incluem produção de toxina, mecanismos imunológicos e proteínas de superfície. Uma importante e bem descrita lipoproteína da superfície é a Lip32, presente em cepas patogênicas.[36] A Lip32 é alvo da resposta imune, e está envolvida no desenvolvimento da nefrite tubulointersticial em pacientes com insuficiência renal.[1] [2] O receptor do tipo Toll 2 (TLR-2) desempenha um importante papel na proteína leptospiral e no reconhecimento dos lipopolissacarídeos.[37] A doença possui 2 fases: a fase aguda/inicial (ou septicêmica), caracterizada por febres altas, mal-estar, cefaleia, mialgia e dor abdominal seguida, 5 a 7 dias mais tarde, pela segunda fase, a fase imune, associada à produção de anticorpos e excreção do organismo na urina. Durante a fase imune, os pacientes sofrem de manifestações sistêmicas graves, como insuficiência renal, insuficiência hepática e hemorragias pulmonares, que podem ser fatais.

## Classificação

### Organização Mundial da Saúde (OMS): manifestações clínicas da leptospirose humana[5]

De acordo com a OMS, a leptospirose é classificada da seguinte forma:

- Enfermidade leve do tipo gripe (influenza)
- Síndrome de Weil caracterizada por icterícia, insuficiência renal, hemorragia e miocardite com arritmias
- Meningite/meningoencefalite
- Hemorragia pulmonar com insuficiência respiratória.

### Síndromes associadas à infecção leptospiral

As várias síndromes associadas à infecção por leptospirose incluem o seguinte:

- Enfermidade leve do tipo gripe (influenza)

- Enfermidade febril com icterícia, insuficiência renal e esplenomegalia, mais conhecida como doença de Weil
- Meningite/meningoencefalite
- Hemorragia pulmonar com insuficiência respiratória
- Icterícia com hemorragias pulmonares
- Icterícia com hematúria
- Meningite asséptica
- Enfermidade febril com arritmias cardíacas.

A hemorragia na leptospirose nem sempre representa uma hemorragia pulmonar; também podem ocorrer hemorragia gastrointestinal ou no sistema nervoso central (SNC).

## Prevenção primária

A prevenção primária foca em evitar a exposição de alto risco, como imersão em água doce, contato com água estagnada e contato com animais. A higiene pessoal e as medidas de proteção para prevenir ou minimizar a exposição com equipamentos e roupas de proteção são altamente recomendadas. A quimioprofilaxia com doxiciclina foi usada em militares sem exposição prévia conhecida. Trilheiros, ciclistas e viajantes aventureiros podem considerar a profilaxia com doxiciclina em razão do alto risco de leptospirose presente nos países em desenvolvimento.[39] Recomenda-se uma dose semanal de doxiciclina para pessoas com risco de exposição inevitável. A imunização de animais, como gado e cachorros, é realizada com vacinas inativadas.[1] [40] Países como a China imunizam os trabalhadores de alto risco.

## Prevenção secundária

A prevenção da leptospirose se concentra no controle de roedores e em evitar a exposição de alto risco, sobretudo após enchentes. A doxiciclina uma vez por semana tem sido recomendada para indivíduos envolvidos em atividades de alto risco. A imunização oferece outra medida de prevenção efetiva. O gado e os cachorros são imunizados com frequência com vacinas inativadas. A imunização humana com vacinas polivalentes é uma prática comum em países como a China, onde o número de indivíduos com risco de exposição ocupacional é significativo, como é o caso dos trabalhadores de campos de arroz. A imunização humana com vacina monovalente é uma prática frequente na França.

Um estudo observacional concluiu que a penicilina oral pode ser uma quimioprofilaxia eficaz contra a leptospirose; no entanto, pesquisas adicionais são necessárias.[66]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 25 anos de idade foi internado no hospital com 3 dias de mal-estar generalizado, febre de 102.2 °F (39 °C), cefaleia, dor retro-orbital, artralgia e mialgia. Havia dores musculares localizadas nas panturrilhas. Ele havia retornado, 10 dias antes da internação, do Caribe, após participar de um triatlo. Ele negou história de contatos com animais. Trombocitopenia e leucocitose foram detectadas na internação. Após 48 horas de internação, o paciente sofreu dispneia progressiva, precisando de ventilação mecânica. A radiografia torácica mostrou infiltrados intersticiais bilaterais. Os resultados laboratoriais mostraram aminotransferases hepáticas elevadas, hematúria, hipernatremia e hipocalemia. O paciente não desenvolveu azotemia. Devido à exposição a uma área tropical após uma temporada de chuvas, ele foi iniciado empiricamente com benzilpenicilina junto com terapia de suporte, incluindo transfusões de plaquetas. O diagnóstico foi confirmado com o teste de aglutinação microscópica, o que demonstrou títulos de anticorpos contra o sorotipo Grippotyphosa *Leptospira interrogans* de 1:100, em amostras pareadas após 3 dias, e de 1:1600, em 11 dias após a internação no hospital.

### Caso clínico #2

Um homem de 42 anos de idade compareceu no pronto-socorro reclamando de anorexia, febre, mal-estar, cefaleias, dor retro-orbital e mialgia de 4 dias de evolução. Ele nega viagem recente ou contato com animais; ele trabalha colhendo frutas em uma fazenda local. O paciente afirma que, durante os últimos 14 dias, ele vinha trabalhando após fortes pancadas de chuva. O exame físico revelou um exantema maculopapular não pruriginoso no tronco, sufusão conjuntival bilateral e lacerações nos membros superiores. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose, anemia e aminotransferases hepáticas elevadas. Durante a internação hospitalar, o paciente desenvolveu pancreatite como complicação, manifestada com vômitos intratáveis e dor abdominal. A amilase e a lipase estavam significativamente elevadas. O diagnóstico foi feito usando um teste de aglutinação microscópica, que confirmou a suspeita de leptospirose.

### Outras apresentações

A meningite asséptica é uma manifestação comum durante a fase imune da doença; sua incidência é de aproximadamente 25%.<sup>[6] [7]</sup> Os sintomas, invariavelmente, incluem cefaleia, estado mental alterado e febre. No entanto, na minoria dos pacientes, o envolvimento neurológico pode apresentar um espectro de manifestações incomuns, como coma, meningoencefalite, mielite transversa, hemiplegia e síndrome de Guillain-Barré.<sup>[1]</sup> Os sintomas incluem inquietação, confusão, alucinações, delirium e comportamento psicótico. Uma pequena proporção dos pacientes desenvolve pancreatite aguda como complicação, o que pode ser fatal.<sup>[8]</sup> Foi relatado um caso de leptospirose com características clínicas de síndrome nefrótica com proteinúria maciça.<sup>[9]</sup>

Determinadas populações de pacientes, como idosos e gestantes, possuem um risco elevado de evoluir para doença grave como resultado de infecção leptospiral. Durante a gestação, os fetos podem adquirir infecção durante a fase aguda/inicial através da transmissão placentária, o que pode causar morte fetal.<sup>[10]</sup> As mulheres têm maior probabilidade de ter aborto espontâneo se ocorrer leptospirose nos primeiros meses da gestação.<sup>[11]</sup> Os fetos têm risco de morbidade e mortalidade caso a mãe tenha



febre alta ou distúrbios hemodinâmicos acentuados.[12] Pacientes idosos podem desenvolver doença mais agressiva. Os pacientes dessa faixa etária que desenvolverem doença de Weil têm uma alta mortalidade.[5]

Os pacientes com estado imunossupressivo podem manifestar complicações cardiovasculares como bloqueio atrioventricular total. Esse é um quadro muito raro.[13] Também foi reportado um caso de leptospirose complicada com gangrena intestinal.[14]

Também foi documentando que a leptospirose pode se apresentar como uma coinfeção com diversas espécies da malária. Tais pacientes podem ter manifestações graves, como disfunção hepatorenal.[15] Relatou-se coinfeção de espécie *Leptospira* e vírus da dengue em áreas tropicais, o que representa um desafio diagnóstico à luz das manifestações clínicas sobrepostas.[16]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico requer um alto índice de suspeita com base no quadro clínico associado à exposição epidemiológica. A leptospirose ocorre com um amplo espectro de manifestações clínicas. O diagnóstico pode ser confirmado pelo isolamento do organismo do sangue ou do líquido cefalorraquidiano (LCR), sorologia, histopatologia com coloração especial e reação em cadeia da polimerase.

### História

Fatores de risco significativos para a aquisição da leptospirose incluem o contato direto e indireto com a urina de animais infectados, a exposição ocupacional, esporte aquáticos, atividades de recreação ao ar livre ou desastres naturais.[1] [2] [3] [4] [6] A revisão dos fatores de risco é de extrema importância, a fim de identificar a potencial aquisição do organismo. A história deve ser revisada profundamente com o paciente em relação a sua exposição a animais ou águas contaminadas. As leptospirosas penetram através de rompimentos na pele, membranas mucosas, inalação de gotículas respiratórias, contato com pele intacta encharcada e conjuntivite. Os pacientes geralmente apresentam uma história de contato com animais, sua urina ou água contaminada. O contato pode se dar após exposição ocupacional, enchente recente ou envolvimento com esportes aquáticos.

Deve-se realizar a definição de uma cronologia entre a exposição e o desenvolvimento do sintoma. O período de incubação é geralmente de 7 a 14 dias, mas varia entre 2 e 30 dias.

### Quadro clínico

Aproximadamente 90% dos pacientes afetados terão uma enfermidade autolimitada e subclínica com recuperação tranquila. O restante pode apresentar enfermidade grave associada à insuficiência de múltiplos órgãos, que pode levar a óbito. Existem 2 fases na doença: uma fase aguda/inicial de 5 a 7 dias seguida pela fase imune.

Fase aguda ou inicial (ou septicêmica):

- O quadro clínico da doença tem um início agudo. Os sintomas manifestos durante a fase aguda/inicial incluem febres altas, calafrios, cefaleia, mialgia (geralmente localizada nas panturrilhas), dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, astenia, anorexia, fotofobia, sufusão conjuntival e exantema maculopapular não pruriginoso com duração de 1 ou 2 dias (raro).

Fase imune:

- Após 5 a 7 dias, a febre remite e o paciente desenvolve sintomas relacionados à fase imune. Os sintomas durante essa fase incluem dor ocular grave, cefaleia, fotofobia, sintomas pulmonares (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise), palpitações, sufusão conjuntival, sensibilidade muscular, alterações do estado mental (delirium, coma) e déficit neurológico focal.

A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal, insuficiência hepática e/ou hemorragias pulmonares.[41] Também pode haver miocardite com arritmia.[5] Outras apresentações durante essa fase incluem meningite asséptica e pancreatite. Os pacientes com estado imunossupressivo podem manifestar complicações cardiovasculares, como bloqueio atrioventricular total, embora essa seja uma apresentação bastante rara.[13]

Em gestantes, a leptospirose pode causar morbidade e mortalidade fetal e materna graves. A apresentação pode mimetizar outras infecções virais, bacterianas e parasitárias; esteatose hepática aguda; hipertensão induzida pela gestação; e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). Por isso, a leptospirose na gestação geralmente é diagnosticada erroneamente e pouco relatada.[42]

## Exame físico

O exame físico é extremamente importante a fim de reconhecer determinadas manifestações da doença que são patognômicas das 2 fases.

Os achados dos exames físicos são diferentes de um paciente para outro; eles serão apresentados de acordo com a fase e a gravidade consequente da doença. Os achados gerais de exames físicos durante a fase aguda/inicial incluem febres altas até 104 °F (40 °C), calafrios, hipotensão, taquicardia, linfadenopatia, sensibilidade muscular localizada nas panturrilhas (patognômica) e provavelmente nos músculos paraespinais, e raramente exantema maculopapular.

Os achados dos exames abdominais da hepatoesplenomegalia e do desconforto abdominal, e os achados dos exames oculares da fotofobia, icterícia e sufusão conjuntival bilateral (patognômica) podem ocorrer tanto na fase aguda/inicial e quanto na fase imune da doença.

A fase imune pode revelar sinais de condensação após hemorragia pulmonar, e estertores e sibilos associados a edema pulmonar no exame respiratório. O exame cardíaco pode revelar arritmias, como fibrilação atrial, flutter atrial, bloqueio atrioventricular e contrações ventriculares prematuras, enquanto os exames neurológicos revelam rigidez da nuca, delirium, fraqueza e paralisia.

## Investigações durante a fase aguda/inicial

Os exames laboratoriais de rotina durante a fase inicial incluem o seguinte:

- Hemograma completo e diferencial: leucocitose e trombocitopenia na ausência de coagulação intravascular disseminada (CIVD)
- Urinálise: mostra proteinúria leve, piúria, hematúria, e cilindros hialinos ou granulares
- Microscopia: as espiroquetas podem ser visualizadas pela microscopia de campo escuro na urina e nas amostras de sangue
- Culturas: a *Leptospira* pode ser isolada do sangue e do LCR durante a fase aguda/inicial na primeira semana até 10 dias da doença
- Sorologia: os anticorpos anti-IgM da *Leptospira* serão positivos durante a fase aguda/inicial.

## Investigações durante a fase imune

Os achados laboratoriais da fase imune incluem o seguinte:

- Hemograma completo e diferencial: anemia pós-hemorragia
- TFHs: mostra aminotransferases elevadas (<200 mg/dL), bilirrubina conjugada elevada ( $\leq 1368$  micromoles/L [80 mg/dL]) e fosfatase alcalina elevada
- Perfil metabólico: indica ureia e creatinina elevadas, e hipocalemia
- Enzimas pancreáticas: a amilase e a lipase podem estar elevadas na presença de envolvimento pancreático
- Análise de LCR: celularidade abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, pleocitose linfocítica, proteínas elevadas e glicose normal
- Sorologia: os níveis de título crescentes entre a fase aguda e convalescente irão confirmar o diagnóstico
- Radiografia torácica: indicada para pacientes com sinais clínicos de envolvimento pulmonar, mostrando pequenas densidades nodulares, infiltrados alveolares irregulares e nódulos do espaço aéreo
- ECG e monitorização cardíaca: devem ser realizados em todos os pacientes devido a arritmias associadas secundariamente à miocardite
- Ultrassonografia abdominal: deve ser realizada em pacientes com dor abdominal e hepatomegalia ou esplenomegalia
- Biópsia renal: geralmente é realizada na fase imune devido ao envolvimento renal.

## Métodos diretos de confirmação

Microscopia de campo escuro:

- Esta é uma técnica de iluminação utilizada para melhorar o contraste em amostras sem coloração. Este teste fornece uma visualização direta das espiroquetas de espécimes de sangue ou de urina, ou visualização da aglutinação no teste de aglutinação microscópica. É positiva durante a fase aguda/inicial. O exame de campo escuro tem uma baixa sensibilidade e especificidade.

Isolamento e cultura das leptospiros:

- As leptospiros podem ser isoladas e cultivadas a partir do sangue, líquido cefalorraquidiano e fluidos peritoneais dialisado durante os primeiros 10 dias da doença. A urina pode ser cultivada após a primeira semana da doença. O meio de Fletcher é o meio de cultura seletiva para leptospirose.

Métodos de coloração:

- Técnicas como coloração de prata, coloração com imunoperoxidase e coloração imunofluorescente podem mostrar a presença do organismo desencadeante em amostras de tecido. Esses testes não são amplamente utilizados devido à falta de reagentes comercialmente disponíveis e às baixas taxas de sensibilidade. As 3 técnicas de coloração têm baixa sensibilidade.

reação em cadeia da polimerase:

- Pode fornecer um diagnóstico em tempo útil durante a fase aguda, se disponível. O sequenciamento genético pode ser ampliado para soro, urina, humor aquoso e outros tecidos. A melhor das espécimes preferidas é o soro.

A escolha dos métodos de confirmação depende da disponibilidade dos laboratórios locais, e os médicos devem consultar os protocolos de testes locais.

## Métodos de confirmação de detecção indireta

Teste de aglutinação microscópica:

- Os antígenos vivos das leptospiras reagem com amostras de soro e são examinados para aglutinação usando microscopia de campo escuro. O teste de aglutinação microscópica é um teste complexo de ser realizado e interpretado. Este método oferece confirmação tardia, pois envolve o pareamento de soros na convalescência e agudos coletados em um intervalo de 2 semanas. Um caso sorologicamente confirmado de leptospirose envolve um título de teste de aglutinação microscópica quatro vezes maior em 1 ou mais sorotipos entre as fases aguda e convalescente. Um único título MAT de 1:800 em qualquer soro ou a identificação de espiroquetas na microscopia de campo escuro, quando acompanhada pelo cenário clínico adequado, é uma forte sugestão de infecções recentes ou atuais.[5] [43] Um único título de 1:200 após o início dos sintomas sugere evidências de infecção, especialmente se o caso for proveniente de uma região não endêmica.[44]

Ensaio de hemaglutinação indireta:

- Esta técnica tem baixa sensibilidade em espécimes da fase aguda. Atinge-se uma sensibilidade mais elevada quando tanto os espécimes da fase aguda quanto da fase convalescente são testados.[45]

Ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para detecção do anticorpo IgM:

- Os anticorpos IgM podem ser detectados após o quinto dia da doença. A detecção dos anticorpos IgM pode ser usada como teste de rastreamento para aumentar a capacidade de diagnóstico dos laboratórios, especialmente em países em desenvolvimento.[44] [45] [46]

Um estudo demonstrou que testes de aglutinação em látex e Western Blot são altamente sensíveis e específicos para a confirmação de leptospirose.[47] Avaliou-se que a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) pode ajudar a fornecer um diagnóstico rápido e preciso em pacientes apresentando manifestações clínicas sugestivas de leptospirose em áreas endêmicas. [48]

## Exames por imagem

A radiografia torácica pode mostrar bilateralmente pequenas densidades nodulares e densidades alveolares irregulares em pacientes com envolvimento pulmonar durante a fase imune. Casos nos quais a radiografia torácica detecta nódulos do espaço aéreo foram associados à leptospirose grave.[49]

A ultrassonografia abdominal podem mostrar colecistite acalculosa, hepatomegalia e esplenomegalia.

## ECG e monitorização cardíaca

Uma ampla variedade de arritmias cardíacas pode ser identificada, como flutter atrial, fibrilação atrial, taquicardia, contrações ventriculares prematuras e bloqueio atrioventricular.

## Biópsia pulmonar e renal

A biópsia renal geralmente é realizada durante a fase imune. Ela é recomendada em pacientes com envolvimento renal a fim de documentar o tipo de lesão no rim. A viabilidade da realização de uma biópsia renal depende do estado clínico do paciente e dos recursos disponíveis. Ela pode revelar

uma nefrite intersticial aguda ou glomerulonefrite por imunocomplexo. A leptospira também pode ser encontrada no parênquima renal. Os achados histológicos em casos fatais incluem infiltrado celular inflamatório misto tubulointersticial de linfócitos, plasmócitos e leucócitos polimorfonucleares com áreas de necrose tubular.

A biópsia pulmonar revela congestão pulmonar e as áreas focais de hemorragia indicam pneumonite hemorrágica grave na fase imune.[\[50\]](#) [\[51\]](#) [\[52\]](#) Na autópsia, o exame histológico do tecido pulmonar mostra danos ao endotélio capilar, hemorragia intersticial e intra-alveolar, hemorragia alveolar difusa e desorganização grave do espaço aéreo.

## Fatores de risco

### Fortes

#### contato (direto ou indireto) com a urina de animais infectados

- As leptospirosas são mantidas na natureza por meio de infecção renal crônica em animais hospedeiros. Os portadores mais comuns são roedores e pequenos mamíferos. Assim que os animais forem infectados, eles irão excretar ou liberar leptospirosas pela urina durante o resto de sua vida. Os grupos de risco específicos incluem veterinários, pessoas que trabalham em fazendas de leite ou em laboratórios, caçadores e pessoas que se ocupam de animais. O contato indireto com urina ocorre pela exposição à água em fazendas e solo úmido.[\[2\]](#)

#### residência em/ou viagem para uma área endêmica

- A leptospirose foi identificada tanto em áreas rurais quanto urbanas em todo o mundo; no entanto, a incidência mais elevada da infecção foi documentada em regiões tropicais durante a estação das chuvas e durante o final do verão em regiões temperadas.[\[1\]](#) [\[7\]](#) A leptospira pode sobreviver por semanas ou meses em um ambiente quente e úmido, sobretudo em água e solo molhado.[\[2\]](#) [\[7\]](#) Os viajantes representam uma população de risco crescente.[\[22\]](#)

#### residência em/ou viagem para uma área com enchente recente

- Desastres naturais, como enchentes e ciclones, representam condições favoráveis para que o organismo contamine as águas. O contato com águas contaminadas é um fator de alto risco para a aquisição de leptospirose.[\[1\]](#) [\[2\]](#)

#### envolvimento em esportes aquáticos

- Desde 1998, houve crescentes evidências de casos de leptospirose associados a esportes aquáticos, sobretudo nas regiões tropicais. Foram relatados surtos significativos durante eventos atléticos internacionais em água doce.[\[3\]](#) [\[20\]](#) [\[21\]](#) [\[18\]](#) [\[38\]](#)

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem contato (direto ou indireto) com a urina de animais infectados, residência em/ou viagem a áreas endêmicas (regiões tropicais durante a estação das chuvas, e

durante o final do verão em regiões temperadas) ou área recentemente afetada por desastres naturais (por exemplo, enchente) e envolvimento em esportes aquáticos.

**febre alta remitente (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.[1] [2]

**cefaleia (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**mialgia (comum)**

- Presente nos membros inferiores, mais provavelmente nos músculos da panturrilha, patognomônicos da leptospirose.
- Presente durante a fase aguda/inicial.

**sufusão conjuntival (comum)**

- Bilateral, patognomônica da leptospirose.
- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**Sensibilidade muscular (comum)**

- Localizada nas panturrilhas e possivelmente nos músculos paraespinhais.
- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**Outros fatores de diagnóstico****calafrios (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**dor abdominal (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**náuseas ou vômitos (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**diarreia (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**astenia (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**anorexia (comum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**fotofobia (comum)**

- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**dor ocular (comum)**

- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**rigidez de nuca (comum)**

- Sinais de meningite asséptica.
- Presente durante a fase imune.

**tosse (incomum)**

- Sintoma pulmonar presente durante a fase imune.

**dispneia (incomum)**

- Sintoma pulmonar presente durante a fase imune.

**dor torácica (incomum)**

- Sintoma pulmonar presente durante a fase imune.

**hemoptise (incomum)**

- Sintoma pulmonar presente durante a fase imune.

**oligúria ou poliúria (incomum)**

- Insuficiência renal aguda com poliúria e hipocalcemia são comumente observadas em casos graves durante a fase imune.
- A presença de oligúria representa um fator de prognóstico desfavorável.

**arritmia cardíaca (incomum)**

- Presente durante a fase imune.

**linfadenopatia (incomum)**

- Presente durante a fase aguda/inicial.

**esplenomegalia (incomum)**

- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**hepatomegalia (incomum)**

- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**icterícia (incomum)**

- Presente durante a fase imune.

**adenopatia (incomum)**

- Presente durante as fases aguda/inicial e imune.

**alterações do estado mental (incomum)**

- Pode incluir confusão, alucinações, comportamento agressivo e delirium.
- Presente durante a fase imune, mas ocorre raramente.

**exantema maculopapular (incomum)**

- Erupção cutânea não pruriginosa com duração de 1 ou 2 dias.
- Presente durante a fase aguda/inicial, mas ocorre raramente.



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemograma completo e diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocitose e trombocitopenia na ausência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) na fase aguda/inicial. Pode apresentar anemia pós-hemorragia na fase imune.</li> </ul>	leucocitose; plaquetopenia; anemia
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser solicitado em todos os pacientes na fase aguda/inicial.</li> </ul>	proteinúria leve; piúria; hematúria; cilindros hialinos ou granulares
<b>exame de campo escuro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Visualização direta de espiroquetas em espécimes de sangue ou urina. Possivelmente positiva durante a fase aguda/inicial. O exame de campo escuro tem uma baixa sensibilidade e especificidade. [Fig-1]</li> </ul>	presença de espiroquetas
<b>hemocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As leptospiros podem ser isoladas do sangue durante a primeira semana até 10 dias (fase aguda/inicial).</li> </ul>	positiva após 1 semana a 4 meses
<b>cultura do LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As leptospiros podem ser isoladas do LCR durante a primeira semana até 10 dias (fase aguda/inicial).</li> </ul>	positiva após 1 semana a 4 meses
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Devem ser realizados em todos os pacientes devido a arritmias associadas secundariamente à miocardite. Também se recomenda monitorização cardíaca durante o tratamento.</li> </ul>	fibrilação atrial; flutter atrial; taquicardia; contrações ventriculares prematuras ou taquicardia ventricular
<b>teste de aglutinação microscópica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de aglutinação microscópica do soro na convalescência e agudo pareado com 2 semanas de intervalo.</li> </ul>	o aumento de quatro vezes entre o soro na convalescência e agudo é um diagnóstico
<b>ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O ELISA é comumente utilizado para o diagnóstico precoce (IgM). [46]</li> </ul>	positivo durante a fase imune
<b>reação em cadeia da polimerase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode fornecer um diagnóstico em tempo útil durante a fase aguda, se disponível. Pode ser ampliado para soro, urina, humor aquoso e outros tecidos; no entanto, o soro é a melhor amostra.</li> </ul>	sequenciamento genético
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvimento pulmonar presente durante a fase imune na leptospirose. [2] [49] Casos nos quais a radiografia torácica detecta nódulos do espaço aéreo foram associados à leptospirose grave. [49]</li> </ul>	pequenas densidades nodulares e infiltrados alveolares irregulares; nódulos do espaço aéreo
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser solicitado em todos os pacientes na fase imune.</li> </ul>	aminotransferases ou fosfatase alcalina elevadas

Exame	Resultado
<b>bilirrubina conjugada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser solicitado em todos os pacientes na fase imune.</li> </ul>	<b>bilirrubina direta elevada; níveis de bilirrubina conjugada elevados (<math>\leq 1368</math> micromoles/L [80 mg/dL])</b>
<b>perfil metabólico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser solicitado em todos os pacientes na fase imune.</li> </ul>	<b>ureia e creatinina elevadas; hipocalemia</b>
<b>enzimas pancreáticas séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma pequena proporção dos pacientes desenvolveu pancreatite aguda como complicação, o que pode ser fatal.[8]</li> </ul>	<b>a amilase e a lipase podem estar elevadas</b>
<b>análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser solicitado em todos os pacientes na fase imune. Indica meningite asséptica.</li> </ul>	<b>celularidade abaixo de <math>500/\text{mm}^3</math> com pleocitose linfocítica; proteína elevada; glicose normal durante a fase imune</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>urocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser solicitada na fase imune.</li> </ul>	<b>positiva após 1 semana a 4 meses caso seja coletada durante a segunda semana da doença</b>
<b>biópsia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico para nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite por imunocomplexo. Geralmente realizada durante a fase imune e recomendada em pacientes com envolvimento renal a fim de documentar o tipo de lesão no rim.</li> </ul>	<b>os achados incluem infiltrado inflamatório tubulointersticial de linfócitos; plasmócitos; macrófagos e infiltrados polimorfonucleares com áreas focais de necrose tubular</b>
<b>biópsia pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Achados associados à pneumonite hemorrágica grave na fase imune.[50] [51] [52]</li> </ul>	<b>congestão pulmonar; áreas focais de hemorragia indicam pneumonite hemorrágica grave</b>
<b>métodos de coloração</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inclui coloração de prata, coloração com imunoperoxidase e coloração imunofluorescente. Esses métodos de coloração não são amplamente utilizados. [Fig-2]</li> </ul>	<b>identificam a presença de espiroquetas no tecido</b>
<b>aglutinação em látex</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mostrou ser altamente sensível e específico.[47]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>Western Blot</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mostrou ser altamente sensível e específico.[47]</li> </ul>	<b>positiva</b>

Exame	Resultado
<b>reação em cadeia da polimerase quantitativa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foi avaliada como útil para fornecer um diagnóstico rápido e preciso em pacientes apresentando manifestações clínicas sugestivas de leptospirose em áreas endêmicas.<sup>[48]</sup></li> </ul>	<b>positiva</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome cardiopulmonar por hantavírus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas respiratórios graves causando síndrome do desconforto respiratório em adultos.</li> <li>Os sintomas não se apresentam de forma bifásica.</li> <li>A exposição a determinadas áreas endêmicas favorece o hantavírus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico confirmado pelo teste de reação em cadeia da polimerase de espécimes de sangue ou tecido ou testes imuno-histoquímicos.</li> </ul>
<b>Febre da dengue</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta sinais e sintomas semelhantes à leptospirose, exceto sufusão conjuntival, que não está presente na dengue.</li> <li>A dengue não ocorre em 2 fases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste sorológico positivo confirma o diagnóstico e diferencia entre os agentes etiológicos.<sup>[53]</sup></li> </ul>
<b>Infecção malárica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresentação semelhante envolvendo viagem recente, febre, potencial insuficiência renal e complicações hemorrágicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico da malária é confirmado com esfregaço de sangue periférico.</li> <li>Os testes para leptospirose serão negativos.</li> </ul>
<b>Febres hemorrágicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresentação semelhante tanto na febre hemorrágica quanto na leptospirose.</li> <li>A febre hemorrágica ocorre após a exposição a determinadas áreas endêmicas, enquanto a leptospirose é endêmica no mundo todo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes leptospirais positivos confirmam a leptospirose e irão diferenciá-la da febre hemorrágica.</li> <li>O diagnóstico é confirmado com diversos ensaios de reação em cadeia da polimerase, testes sorológicos e isolamento viral.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Gripe (infecção por influenza)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferente na epidemiologia; intensidade máxima de gripe (influenza) no inverno e mínima no verão.</li> <li>Período de incubação menor (de 1 a 2 dias).</li> <li>Insuficiência renal e hepática e diátese hemorrágica não são observadas na gripe (influenza).</li> <li>Os sintomas não se apresentam em 2 fases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de antígeno para gripe (influenza) A e B positivo e/ou cultura viral positiva.</li> </ul>
<b>Hepatite viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvida sobretudo no diagnóstico diferencial para viajantes.</li> <li>Os pacientes geralmente apresentam febre, icterícia e aminotransferases hepáticas elevadas.</li> <li>Os pacientes podem desenvolver insuficiência hepática aguda.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologias positivas para hepatite aguda.</li> </ul>
<b>Esteatose hepática aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser confundido com leptospirose em pacientes gestantes.</li> <li>A icterícia é comum.</li> <li>Pode ocorrer encefalopatia hepática.</li> <li>Os fatores de risco incluem história de abuso de álcool, desnutrição, hepatite B crônica e uso excessivo de paracetamol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Razão normalizada internacional (<math>&gt;1.5</math>) e tempo de protrombina (TP) elevados.</li> <li>O nível de paracetamol pode estar elevado; a análise toxicológica urinária pode ser positiva.</li> <li>Ureia e creatinina elevadas.</li> </ul>
<b>Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser confundido com leptospirose em pacientes gestantes.</li> <li>Comumente, são encontrados reflexos tendinosos rápidos, como o desconforto abdominal do quadrante superior direito.</li> <li>Febre não é comum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esquistócitos, equinócitos e policromasia em esfregaço de sangue periférico são diagnósticos.</li> <li>TP e tempo de tromboplastina parcial (TTP) elevados em estudos de coagulação.</li> <li>Níveis de ácido úrico geralmente elevados.</li> </ul>
<b>Hipertensão gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser confundido com leptospirose em pacientes gestantes.</li> <li>Geralmente se desenvolve com <math>&gt;20</math> semanas de gestação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testes da função hepática e bioquímica sérica geralmente dentro dos parâmetros normais.</li> <li>O ácido úrico pode estar elevado.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Quadro clínico

A leptospirose ocorre com um amplo espectro de manifestações clínicas.<sup>[54]</sup> A doença possui 2 fases: uma fase aguda/inicial de 5 a 7 dias seguida pela fase imune. A gravidade geralmente estará correlacionada com a fase da doença.

Doença leve: aproximadamente 90% dos pacientes afetados terão uma enfermidade autolimitada e subclínica com recuperação tranquila. Eles podem apresentar somente características da fase aguda/inicial: ou seja, início súbito de febre, cefaleias, mialgia e sufusão conjuntival.

Doença moderada: os pacientes entrando na fase imune da doença podem apresentar todos os sintomas acima em associação com sintomas pulmonares, arritmia e possível insuficiência dos órgãos.

Doença grave: o restante dos pacientes pode evoluir e apresentar enfermidade grave associada à insuficiência de múltiplos órgãos, que pode levar a óbito. A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal, insuficiência hepática e/ou hemorragias pulmonares (síndrome de Weil). Outras apresentações durante essa fase incluem meningite asséptica e pancreatite. Pode ocorrer morte após arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca ou hemorragia adrenal.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo eficaz da leptospirose envolve uma combinação de antibioticoterapia e terapia de suporte agressivo para pacientes com lesões orgânicas.

### Antibioticoterapia

Geralmente se aceita que a antibioticoterapia deve ser iniciada assim que possível, preferencialmente nos primeiros 5 dias do aparecimento dos sintomas. No entanto, um estudo demonstrou que o papel dos antibióticos é discutível.[\[55\]](#)

Recomendações de antibióticos para o manejo da leptospirose são fornecidas de acordo com a apresentação da doença. Os agentes antibióticos preferidos incluem doxiciclina oral para doença leve e benzilpenicilina intravenosa para o manejo de casos graves.[\[56\]](#) [\[57\]](#)

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto às reações adversas, incluindo reação de Jarisch-Herxheimer, que pode ser fatal.[\[58\]](#) Em estudo retrospectivo de 262 pacientes na Nova Caledônia demonstrou que a reação ocorreu em 21% dos pacientes tratados.[\[59\]](#)

### Doença leve

Os antibióticos orais recomendados para adultos e crianças com leptospirose leve incluem doxiciclina (não recomendada para crianças de até 8 anos de idade) ou azitromicina como tratamento de primeira linha, com ampicilina ou amoxicilina como agentes de primeira linha alternativos. A azitromicina não é inferior quando comparada com a doxiciclina no tratamento da leptospirose.[\[60\]](#) O ciclo do tratamento é de 7 a 10 dias (exceto a azitromicina, para a qual o ciclo do tratamento é de 3 dias em adultos, e ainda não foi estabelecido para crianças).

### Doença moderada a grave

A leptospirose moderada a grave em adultos e crianças é tratada com antibioticoterapia intravenosa. A benzilpenicilina é recomendada como tratamento de primeira linha, com a ceftriaxona, a cefotaxima ou a ampicilina como agentes de primeira linha alternativos.[\[56\]](#) [\[57\]](#) A ceftriaxona e a cefotaxima mostraram eficácia clínica equivalente em comparação com a benzilpenicilina para o manejo da leptospirose grave.[\[56\]](#) [\[61\]](#) [\[62\]](#) Adultos com alergia à penicilina e/ou à cefalosporina devem ser tratados com azitromicina (não recomendado para menores de 16 anos de idade) ou doxiciclina. Crianças com tal alergia devem ser tratadas com doxiciclina.[\[57\]](#) A doxiciclina e outros antibióticos de tetraciclina podem causar descoloração permanente dos dentes ou hipoplasia do esmalte, e não são recomendados em crianças de até 8 anos de idade. No entanto, seu uso nesse grupo de pacientes pode ser considerado caso a caso na leptospirose grave, na qual o médico deve avaliar os benefícios e riscos de tal tratamento. A eritromicina é uma alternativa possível e pode ser dada a crianças com menos de 8 anos de idade. Recomenda-se terapia intravenosa por 7 dias.

### Terapia de suporte

O tipo e o grau das medidas de suporte exigidas em pacientes com leptospirose são altamente variáveis, sendo avaliados individualmente de acordo com o órgão comprometido.

A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal, insuficiência hepática e/ou hemorragias pulmonares (síndrome de Weil). Outras apresentações durante essa fase incluem meningite asséptica e pancreatite. Pode ocorrer morte após arritmias cardíacas, insuficiência

cardíaca ou hemorragia adrenal, por isso a necessidade de monitorização cardíaca contínua e suporte, caso necessário.

No geral, os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações consistentes com depleção de volume e hemorragia. Os médicos devem garantir a hidratação adequada, a correção da coagulopatia e de distúrbios eletrolíticos.

Os pacientes com envolvimento pulmonar, com ou sem hemorragia, podem exigir intubação e ventilação mecânica. A metilprednisolona intravenosa tem sido utilizada com êxito em pacientes com leptospirose pulmonar.[63]

Os pacientes com insuficiência renal aguda podem exigir diálise aguda na doença grave, levando em consideração os sintomas de sobrecarga hídrica, acidose e hipercalemia. A decisão deve ser tomada caso a caso. Os pacientes com insuficiência hepática geralmente requerem somente antibioticoterapia intravenosa e cuidados de suporte.

A monitorização cardíaca é recomendada para a identificação imediata de arritmias após irritabilidade cardíaca. As arritmias cardíacas devem ser manejadas de acordo com diretrizes reconhecidas, como as do American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e European Society of Cardiology (ESC).

Os dados escassos na literatura recomendam a plasmaférese. Além disso, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) tem sido utilizada com êxito em alguns casos.[64] Os corticosteroides intravenosos têm sido utilizados com êxito em um paciente com diagnóstico em atraso.[65]

## Pacientes com alto risco de exposição

A quimioprofilaxia com doxiciclina foi usada em militares sem exposição prévia conhecida. Trilheiros, ciclistas e viajantes aventureiros podem considerar a profilaxia com doxiciclina em razão do alto risco de leptospirose presente nos países em desenvolvimento.[39] Recomenda-se uma dose semanal de doxiciclina para pessoas com risco de exposição inevitável. Outras pessoas com risco de exposição incluem aquelas que tenham viajado para áreas de alto risco após desastres naturais, como enchentes ou ciclones, ou durante estações de alto risco.[20] [24] [21] [18] A maior incidência de infecção foi documentada em regiões tropicais, durante a estação das chuvas, e o final do verão, em regiões temperadas. Países como a China vacinam os trabalhadores de alto risco. Um estudo observacional concluiu que a penicilina oral pode ser uma quimioprofilaxia eficaz contra a leptospirose; no entanto, pesquisas adicionais são necessárias.[66]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

( resumo )

#### com alto risco de exposição

1a

**doxiciclina + medida protetoras e de higiene**



Agudo ( resumo )		
doença leve		
	1a	antibioticoterapia por via oral + terapia de suporte
doença moderada a grave		
	1a	antibioticoterapia por via intravenosa + terapia de suporte
■ com envolvimento cardíaco	mais	monitorização cardíaca e manejo da arritmia
■ com envolvimento pulmonar, com ou sem hemorragia	adjunto	ventilação mecânica ± metilprednisolona intravenosa
■ com envolvimento renal	adjunto	diálise aguda
■ com insuficiência hepática	adjunto	monitorização da disfunção hepática e cuidados de suporte

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

#### com alto risco de exposição

#### 1a doxiciclina + medida protetoras e de higiene

##### Opções primárias

» **doxiciclina:** 200 mg por via oral uma vez por semana com início 1-2 dias antes e durante o período de exposição

» A prevenção primária foca em evitar a exposição de alto risco, como imersão em água doce, contato com água estagnada e contato com animais. A higiene pessoal e as medidas de proteção para prevenir ou minimizar a exposição com equipamentos e roupas de proteção são altamente recomendadas.

» A quimioprofilaxia com doxiciclina foi usada em militares sem exposição prévia conhecida. Trilheiros, ciclistas e viajantes aventureiros podem considerar a profilaxia com doxiciclina em razão do alto risco de leptospirose presente nos países em desenvolvimento.[39] Outras pessoas com risco de exposição incluem aquelas que tenham viajado para áreas de alto risco após desastres naturais, como enchentes ou ciclones, ou durante estações de alto risco, e atletas participando de esportes aquáticos.[20] [24] [21] [18] Recomenda-se uma dose semanal de doxiciclina para pessoas com risco de exposição inevitável. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto às reações adversas, incluindo reação de Jarisch-Herxheimer, que pode ser fatal.[58]

» Países como a China vacinam os trabalhadores de alto risco.

### Agudo

#### doença leve

#### 1a antibioticoterapia por via oral + terapia de suporte

##### Opções primárias

» **doxiciclina:** crianças > 8 anos de idade: 2-4 mg/kg/dia por via oral administrados em

**Agudo**

doses fracionadas a cada 12 horas, máximo de 200 mg/dia; adultos: 100 mg por via oral a cada 12 horas

**OU**

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg (máximo de 500 mg) por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguido de 5 mg/kg (máximo 250 mg) uma vez ao dia; adultos: 1000 mg por via oral uma vez ao dia no dia 1, seguido de 500 mg uma vez ao dia por 2 dias

**OU**

» **ampicilina**: crianças: 100-200 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas, máximo de 3000 mg/dia; adultos: 500-750 mg por via oral a cada 6 horas

**OU**

» **amoxicilina**: crianças: 20-50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8-12 horas; adultos: 500 mg por via oral a cada 8-12 horas

» O manejo eficaz da leptospirose envolve uma combinação de antibioticoterapia e terapia de suporte agressivo para pacientes com lesões orgânicas.

» Geralmente se aceita que a antibioticoterapia deve ser iniciada assim que possível, preferencialmente nos primeiros 5 dias do aparecimento dos sintomas. No entanto, um estudo demonstrou que o papel dos antibióticos é discutível.[55] Os antibióticos orais recomendados para adultos e crianças com leptospirose leve incluem doxiciclina (não recomendada para crianças de até 8 anos de idade) ou azitromicina como agentes de primeira linha, com ampicilina ou amoxicilina como agentes de primeira linha alternativos.

» Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto às reações adversas, incluindo reação de Jarisch-Herxheimer, que pode ser fatal.[58]

» O tipo e o grau das medidas de suporte exigidas em pacientes com leptospirose são altamente variáveis e são avaliados individualmente de acordo com o órgão comprometido. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações consistentes

## Agudo

com depleção de volume e hemorragia. Os médicos devem garantir a hidratação adequada, a correção da coagulopatia e de distúrbios eletrolíticos.

» Ciclo do tratamento com antibiótico: 7 a 10 dias (exceto azitromicina, para a qual o ciclo do tratamento é de 3 dias em adultos, e ainda não foi estabelecido para crianças).

### doença moderada a grave

doença moderada a grave

1a

**antibioticoterapia por via intravenosa + terapia de suporte**

#### Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 100 mg/kg/dia por via intravenosa, administrados em doses fracionadas a cada 6 horas; adultos: 2.4 a 4.8 g/dia por via intravenosa, administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

**OU**

» **ceftriaxona**: crianças: 80-100 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12-24 horas; máximo de 4000 mg/dia; adultos: 1-2 g por via intravenosa a cada 12-24 horas

**OU**

» **cefotaxima**: crianças >1 mês de idade: 150-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas; adultos: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas

**OU**

» **ampicilina**: adultos: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 6 horas

#### Opções secundárias

» **doxiciclina**: crianças >8 anos de idade: 2-4 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas; máximo de 200 mg/dia; adultos: 100 mg por via intravenosa a cada 12 horas

**OU**

## Agudo

» **azitromicina**: crianças  $\geq 16$  anos de idade e adultos: 500 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 250 mg a cada 24 horas

OU

» **eritromicina**: crianças: 15-50 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas, máximo de 4000 mg/dia; adultos: 500-1000 mg por via intravenosa a cada 6 horas

» O manejo eficaz da leptospirose envolve uma combinação de antibioticoterapia e terapia de suporte agressivo para pacientes com lesões orgânicas.

» Geralmente se aceita que a antibioticoterapia deve ser iniciada assim que possível, preferencialmente nos primeiros 5 dias do aparecimento dos sintomas. No entanto, um estudo demonstrou que o papel dos antibióticos é discutível.[55] A benzilpenicilina é recomendada em adultos e crianças como tratamento de primeira linha, com a ceftriaxona, a cefotaxima ou a ampicilina como agentes de primeira linha alternativos.[56] [57] [61] [62] Adultos com alergia à penicilina e/ou à cefalosporina devem ser tratados com azitromicina (a formulação intravenosa não é recomendada para menores de 16 anos de idade) ou doxiciclina. Crianças com tal alergia devem ser tratadas com doxiciclina.[57] A doxiciclina e outros antibióticos de tetraciclina podem causar descoloração permanente dos dentes ou hipoplasia do esmalte, e não são recomendados em crianças de até 8 anos de idade. No entanto, seu uso nesse grupo de pacientes pode ser considerado caso a caso na leptospirose grave, na qual o médico deve avaliar os benefícios e riscos de tal tratamento. A eritromicina é uma alternativa possível e pode ser dada a crianças com menos de 8 anos de idade.

» Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto às reações adversas, incluindo reação de Jarisch-Herxheimer, que pode ser fatal.[58]

» O tipo e o grau das medidas de suporte exigidas em pacientes com leptospirose são altamente variáveis e são avaliados individualmente de acordo com o órgão envolvido. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações consistentes com depleção de volume e hemorragia. Os médicos devem

## Agudo

### ■ com envolvimento cardíaco

#### mais

garantir a hidratação adequada, a correção da coagulopatia e de distúrbios eletrolíticos. Os dados escassos na literatura recomendam a plasmaférese. Além disso, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) tem sido utilizada com êxito em alguns casos.

» Ciclo do tratamento com antibiótico: 7 dias.

#### **monitorização cardíaca e manejo da arritmia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A monitorização cardíaca é recomendada para a identificação imediata de arritmias após irritabilidade cardíaca.

» As arritmias cardíacas devem ser manejadas de acordo com diretrizes reconhecidas, como as do American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) e European Society of Cardiology (ESC).

» Pode ocorrer morte secundária a arritmias ou insuficiência cardíaca.

### ■ com envolvimento pulmonar, com ou sem hemorragia

#### adjunto

#### **ventilação mecânica ± metilprednisolona intravenosa**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal ou hepática e/ou hemorragias pulmonares. Tais manifestações são tratadas com terapia de suporte padrão de acordo com a apresentação.

» Os pacientes com envolvimento pulmonar, com ou sem hemorragia, podem exigir intubação e ventilação mecânica.

» A metilprednisolona intravenosa tem sido utilizada com êxito em pacientes com leptospirose pulmonar.<sup>[63]</sup>

### ■ com envolvimento renal

#### adjunto

#### **diálise aguda**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal ou hepática e/ou hemorragias pulmonares (síndrome de Weil). Tais manifestações são

## Agudo

### ■ com insuficiência hepática

#### adjunto

tratadas com terapia de suporte padrão de acordo com a apresentação.

» Os pacientes com insuficiência renal aguda podem exigir diálise aguda na doença grave, levando em consideração os sintomas de sobrecarga hídrica, acidose e hipercalemia. A decisão deve ser tomada caso a caso.

#### **monitorização da disfunção hepática e cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A doença grave está associada à fase imune e pode se manifestar com insuficiência renal, insuficiência hepática e/ou hemorragias pulmonares (síndrome de Weil). Tais manifestações são tratadas com terapia de suporte padrão de acordo com a apresentação.

» Os pacientes com insuficiência hepática geralmente requerem somente antibioticoterapia intravenosa e cuidados de suporte.

» A insuficiência hepática que se manifesta na leptospirose é reversível, e geralmente não é causa de óbito.



## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes com leptospirose tratados efetivamente têm uma recuperação tranquila. No entanto, um pequeno grupo de pacientes, como aqueles com certo grau de imunossupressão, ou pacientes mais velhos, podem sofrer complicações de longo prazo, como fadiga crônica, uveíte ou distúrbios psicológicos. Geralmente, recomenda-se que, após a recuperação da doença, os médicos avaliem os pacientes quanto às potenciais complicações mencionadas acima, bem como a função renal em pacientes que sofreram comprometimento renal durante o processo de infecção aguda. Para pacientes que apresentaram manifestações de irritabilidade cardíaca, também recomenda-se monitorização cardíaca.

### Instruções ao paciente

Durante a convalescência, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas consistentes com fadiga, uveíte, insuficiência renal ou comprometimento renal residual. Durante esse período, deve-se realizar planos adequados para acompanhamento e monitorização regular e revisão com um médico da unidade básica de saúde.

[Centers for Disease Control and Prevention: leptospirosis]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>complicações relacionadas à gestação</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A leptospirose durante a gestação pode causar morte fetal, aborto espontâneo, bebê natimorto e leptospirose congênita; poucos casos foram relatados.[5]		
<b>meningite asséptica</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A meningite asséptica é uma manifestação comum durante a fase imune; ela geralmente apresenta cefaleias graves, com ou sem delirium. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) revela pleocitose linfocítica com celularidades abaixo de 500 células/mm <sup>3</sup> . A glicose do LCR é normal, e a proteína apresenta discreta elevação.		
<b>sintomas da fadiga crônica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Os sintomas da fadiga crônica são sequelas tardias na leptospirose.[5]		
<b>manifestações neuropsiquiátricas</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
As manifestações neuropsiquiátricas incluem cefaleia, paresia, paralisia, oscilações de humor e depressão.[1] [5]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>manifestações oftalmológicas</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
As complicações oftalmológicas da leptospirose incluem uveíte e iridociclite.[5]		
<b>pancreatite</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Uma complicação rara da leptospirose, associada a um prognóstico desfavorável.[71]		

## Prognóstico

No geral, o prognóstico em pacientes com doença leve é favorável; no entanto, pacientes afetados por doença grave apresentam um prognóstico desfavorável. O prognóstico varia de acordo com diversos fatores, como o estado imunológico e a idade do paciente. Os fatores de risco associados ao desfecho desfavorável incluem hipotensão, oligúria, hipercalemia e uma ausculta torácica anormal; todos estão presentes em uma avaliação inicial.[67] [68] [69] Casos nos quais a radiografia torácica detecta nódulos do espaço aéreo foram associados à leptospirose grave.[49]

Um estudo encontrou 2 fatores independentemente preditivos do desenvolvimento em relação à leptospirose grave: icterícia clínica e lesões cardíacas observadas clinicamente ou no eletrocardiograma (ECG).[70] Durante a fase imune, a mortalidade varia entre 5% e 40%.[2] A leptospirose anictérica tem uma mortalidade de menos de 1%, enquanto a leptospirose icterica (mais conhecida como doença de Weil), envolvendo icterícia, hemorragia e insuficiência renal aguda, está associada a um desfecho grave, e às vezes até fatal.

Pode ocorrer morte após arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca ou hemorragia adrenal.

### Populações com risco de doença grave

É de particular relevância mencionar que pacientes mais velhos podem desenvolver uma doença mais agressiva. Pacientes mais velhos complicados com a doença de Weil (caracterizada por icterícia, insuficiência renal, hemorragia e miocardite com arritmias) têm uma mortalidade mais elevada.

Gestantes podem ter desfechos diferentes. O feto pode adquirir infecção durante a fase aguda/inicial através da transmissão placentária; tal apresentação pode causar morte fetal. Na ausência de bacteremia, o feto e a mãe podem ter risco de morbidade e mortalidade se a mãe sofrer de complicações infecciosas graves, como febre alta e distúrbios hemodinâmicos.[42] As mulheres têm maior probabilidade de ter aborto espontâneo se ocorrer leptospirose nos primeiros meses da gestação.[11]

### Recorrência

Postulou-se que, depois que um paciente se recupera da leptospirose, ele pode se tornar imune à reinfeção pelo mesmo sorotipo ou cepa. Acredita-se que os anticorpos específicos do sorotipo sejam protetores enquanto sua concentração estiver elevada.[5]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management

**Publicado por:** British Infection Society; Hospital for Tropical Diseases

**Última publicação em:** 2009

### Internacional

#### Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:** 2003

### América do Norte

#### Health information for international travel (Yellow Book): leptospirosis

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:** 2017

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management

**Publicado por:** British Infection Society; Hospital for Tropical Diseases

**Última publicação em:** 2009

### Internacional

#### Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:** 2003

### América do Norte

#### Health information for international travel (Yellow Book): leptospirosis

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:** 2017

## Recursos online

---

1. [Centers for Disease Control and Prevention: leptospirosis](#) (*external link*)
-

## Artigos principais

- Levett P. Leptospirosis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2006: 2495-2500.
- Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global, public health problem. J Biosci. 2008;33:557-569.
- World Health Organization. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. [Texto completo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep. 1997 May 2;46(10):1-55. [Texto completo](#)
- World Health Organization. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. [Texto completo](#)

## Referências

1. Levett P. Leptospirosis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2006: 2495-2500.
2. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global, public health problem. J Biosci. 2008;33:557-569.
3. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis. 2003;3:757-771.
4. Faine S. Leptospira and leptospirosis. Boca Raton: CRC Press, 1994.
5. World Health Organization. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. [Texto completo](#)
6. Pavli A, Maltezos H. Travel-acquired leptospirosis. J Travel Med. 2008;15:447-453.
7. Desai S, Van Treeck U, Lierz M, et al. Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. Clin Infect Dis. 2009;48:691-697.
8. Mattias MA, Ricaldi JN, Cespedes M, et al. Human leptospirosis caused by a new, antigenically unique leptospira associated with a rattus species reservoir in the peruvian Amazon. PloS Negl Trop Dis. 2008;2:e213-e235. [Texto completo](#)
9. Kshirsagar PP, Sonavane AD, Doshi AC, et al. Atypical presentation of leptospirosis. J Assoc Physicians India. 2010;58:117-118.

10. Gainer S, Singla R, Dhaliwal L, et al. Leptospirosis as a cause of intrauterine fetal demise: short report of rare presentation. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:1061-1063.
11. Shaked Y, Shpilberg O, Samra D, et al. Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;17:241-243.
12. Gaspari R, Annetta MG, Cavaliere F, et al. Unusual presentation of leptospirosis in the late stage of pregnancy. *Minerva Anestesiol*. 2007;73:429-432.
13. Kumar A, Majumdar B, Goru B, et al. A case of complete heart block in a patient with HIV and leptospirosis. *Kardiologia Pol*. 2010;68:562-563.
14. Zamri Z, Shaker AH, Razman J. Leptospirosis complicating with acute large bowel gangrene: a case report. *Clin Ter*. 2012;163:399-400.
15. Baliga KV, Uday Y, Sood V, et al. Acute febrile hepato-renal dysfunction in the tropics: co-infection of malaria and leptospirosis. *J Infect Chemother*. 2011;17:694-697.
16. Pérez Rodríguez NM, Galloway R, Blau DM, et al. Case series of fatal *Leptospira* spp./dengue virus co-infections-Puerto Rico, 2010-2012. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91:760-765.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Technical information for leptospirosis. November 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
18. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:702-707.
19. Stern EJ, Galloway R, Shadomy SV, et al. Outbreak of leptospirosis among Adventure Race participants in Florida, 2005. *Clin Infect Dis*. 2010;50:843-849.
20. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1593-1599.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of leptospirosis among white-water rafters - Costa Rica, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:577-579.
22. Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers *Travel Med Infect Dis*. 2010;8:33-39.
23. Frawley AA, Schafer IJ, Galloway R, et al. Notes from the field: postflooding leptospirosis - Louisiana, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Oct 27;66(42):1158-1159. [Texto completo](#)
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brief report: Leptospirosis after flooding of a university campus - Hawaii, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:12. [Texto completo](#)
25. Hunter PR. Climate change and waterborne and vector-borne disease. *J Appl Microbiol*. 2003;94:37s-46s.

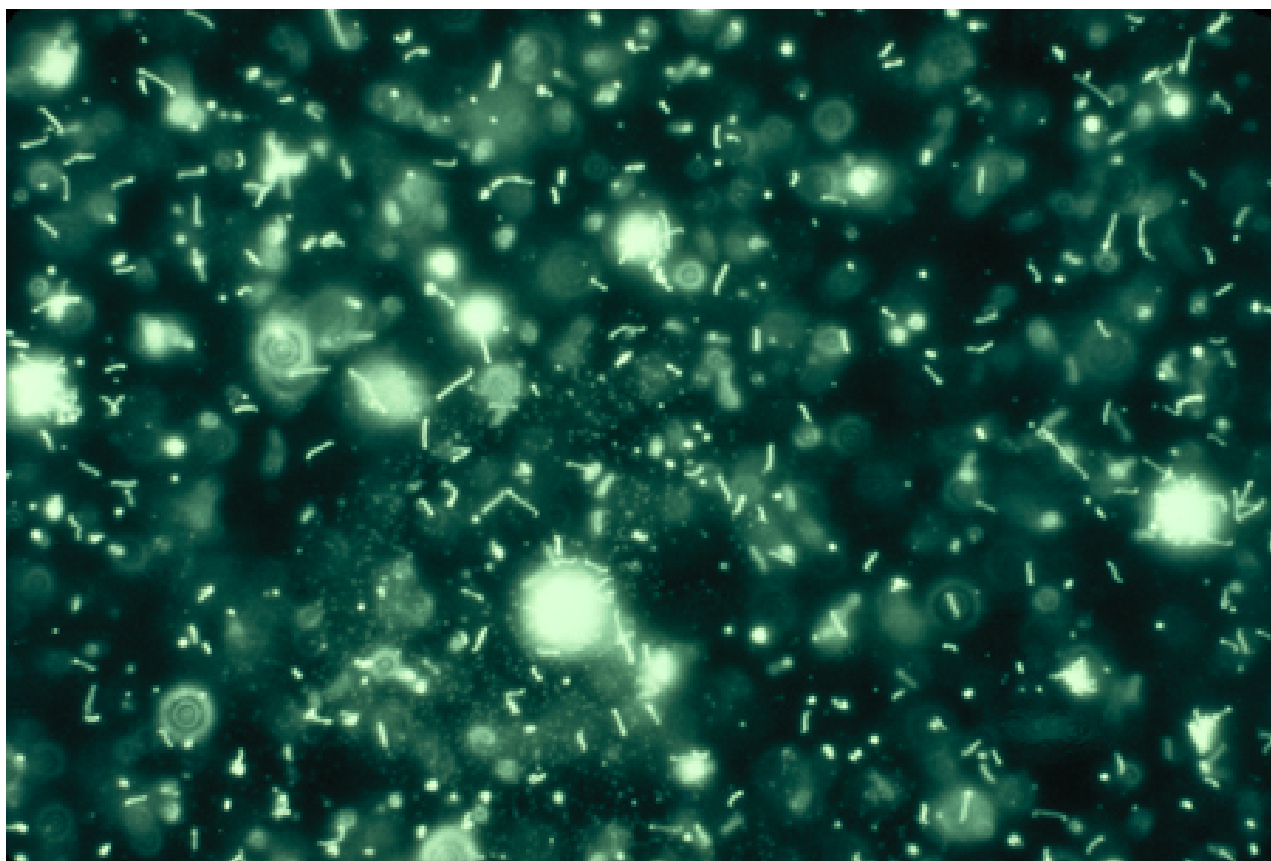
26. Sanders EJ, Rigau Perez JG, Smits HL, et al. Increase in leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:399-404. [Texto completo](#)
27. Amilasan AS, Ujiie M, Suzuki M, et al. Outbreak of leptospirosis after flood, the Philippines, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:91-94. [Texto completo](#)
28. Grambusch D, Hoedebecke KL. Unforeseen risk: leptospirosis and the US Special Operations community. *J Spec Oper Med.* 2012;12:36-42.
29. Garcia-Ramirez LM, Giraldo-Pulgarin JY, Agudelo-Marin N, et al. Geographical and occupational aspects of leptospirosis in the coffee-triangle region of Colombia, 2007-2011. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2015;10:42-50.
30. Ansdell VE. Leptospirosis. In: John EC, Mc Mullen R. *The travel and tropical medicine manual.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:335-344.
31. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296-326.
32. Yusti D, Arboleda M, Agudelo-Flórez P. Social and environmental risk factors associated with leptospirosis of inpatient and outpatient management, Turbo, Colombia. *Biomedica.* 2013;33:117-129.
33. Jansen A, Stark K, Schneider T, et al. Sex differences in human leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:e69-e72.
34. Rodríguez-Vidigal FF, Vera-Tomé A, Nogales-Muñoz N, et al. Leptospirosis in South-western Spain. *Rev Clin Esp (Barc).* 2014;214:247-252.
35. Slack AT, Khairani-Bejo S, Symonds ML, et al. *Leptospira kmetyi* sp. nov., isolated from an environmental source in Malaysia. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009;59:705-708.
36. Yang CW, Hung CC, Wu MS, et al. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2006;69:815-822.
37. Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P, Silva AR, et al. *Leptospira* and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:317950. [Texto completo](#)
38. Grosset-Janin A, Nicolas X, Saraux A. Sport and infectious risk: a systematic review of the literature over 20 years. *Med Mal Infect.* 2012;42:533-544.
39. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:300-304. [Texto completo](#)
40. Wang Z, Jin L, Wegrzyn A. Leptospirosis vaccines. *Microb Cell Fact.* 2007;6:39.
41. De Brito T, Aiello VD, da Silva LF, et al. Human hemorrhagic pulmonary leptospirosis: pathological findings and pathophysiological correlations. *PLoS One.* 2013;8:e71743. [Texto completo](#)
42. Puliath G, Singh S. Leptospirosis in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2491-2496.



43. Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis. (Offset publication No. 67.) Geneva: World Health Organization; 1982.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep. 1997 May 2;46(10):1-55. [Texto completo](#)
45. Levett PN, Branch SL, Whittington CU, et al. Two methods for rapid serological diagnosis of acute leptospirosis. Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8:349-351.
46. Signorini ML, Lottersberger J, Tarabla HD, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature. Epidemiol Infect. 2013;141:22-32.
47. Panwala T, Rajdev S, Mulla S. To evaluate the different rapid screening tests for diagnosis of leptospirosis. J Clin Diagn Res. 2015;9:DC21-DC24. [Texto completo](#)
48. Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, et al. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. Clin Infect Dis. 2012;54:1249-1255. [Texto completo](#)
49. Chawalparit O, Charoensak A, Niwattayakul K, et al. Radiographic chest findings and clinical correlations in leptospirosis. J Med Assoc Thai. 2007;90:918-924.
50. Dursun B, Bostan F, Artac M, et al. Severe pulmonary haemorrhage accompanying hepatorenal failure in fulminant leptospirosis. Int J Clin Pract. 2007;61:164-167.
51. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, et al. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. Braz J Infect Dis. 2007;11:142-148. [Texto completo](#)
52. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, et al. Leptospiral pneumonias. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:230-235.
53. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JA, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. Acta Trop. 2005;96:36-46.
54. World Health Organization. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization; 2003. [Texto completo](#)
55. Charan J, Saxena D, Mulla S, et al. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. Int J Prev Med. 2013;4:501-510. [Texto completo](#)
56. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. Curr Opin Infect Dis. 2006;19:533-537.
57. Tullu MK, Karande S. Leptospirosis in children: a review for family physicians. Indian J Med Sci. 2009;63:368-378.
58. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. PLoS One. 2013;8:e59266. [Texto completo](#)

59. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among patients with leptospirosis: incidence and risk factors. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Apr;96(4):791-794.
60. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agent Chemother.* 2007;51:3259-3263.
61. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1417-1424.
62. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhaqool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1507-1513.
63. Sheony VV, Nagar VS, Chowdhury AA, et al. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad Med J.* 2006;82:602-606.
64. Meaudre E, Asencio Y, Montcriol A, et al. Immunomodulation in severe leptospirosis with multiple organ failure: plasma exchange, intravenous immunoglobulin or corticosteroids. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27:172-176.
65. Minor K, Mohan A. Severe leptospirosis: case report of treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med.* 2013;31:449.e1-2.
66. Illangasekera VL, Kularatne SA, Kumarasiri PV, et al. Is oral penicillin an effective chemoprophylaxis against leptospirosis? A placebo controlled field study in the Kandy District, Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39:882-884.
67. Doudier B, Garcia S, Quennee V, et al. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:299-300.
68. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis.* 2002;6:52-59.
69. Abela-Ridder B, Sikkema R, Hartskeerl RA. Estimating the burden of human leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:S5-S7.
70. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect.* 2008;57:171e-178e.
71. Spichler A, Spichler E, Moock M, et al. Acute pancreatitis in fatal anicteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:886-887.

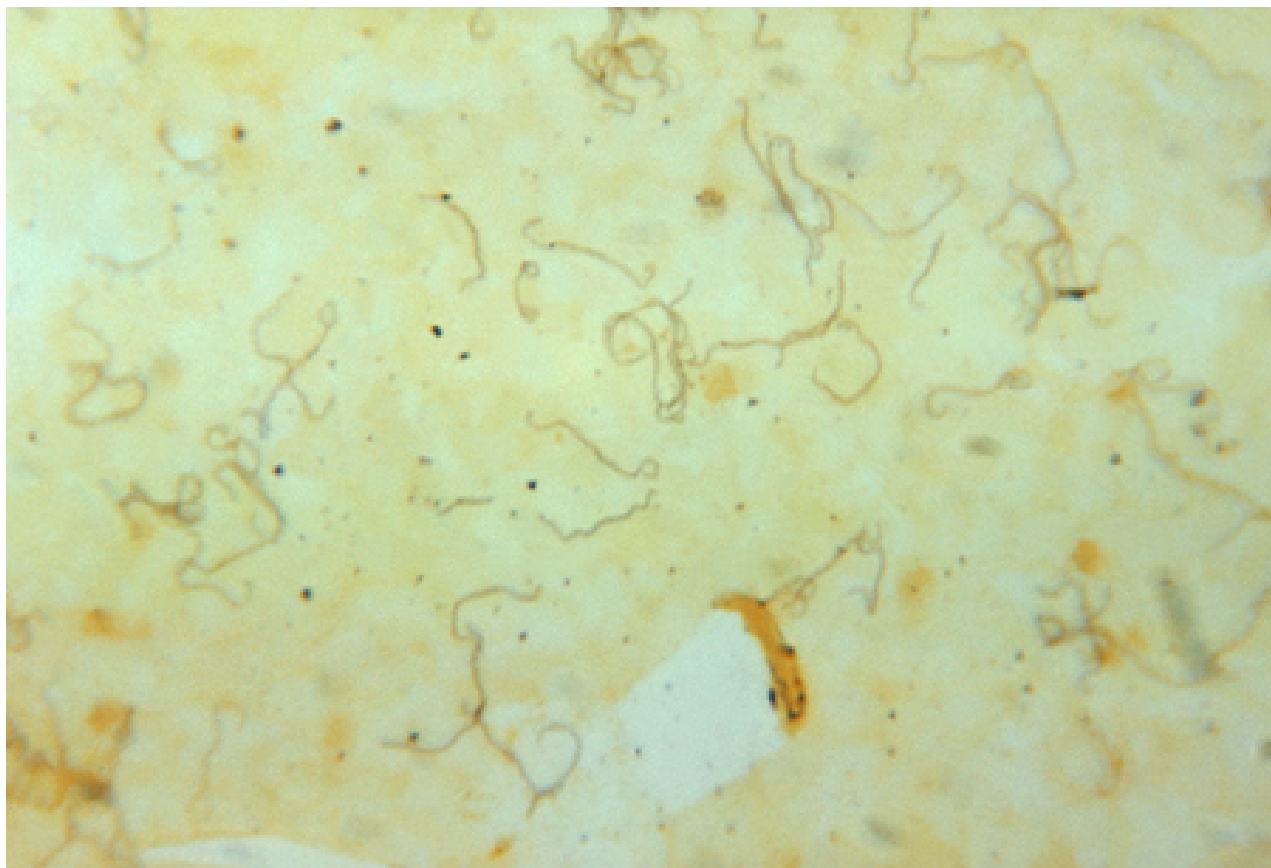
## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Teste de aglutinação microscópica com antígeno vivo usando a técnica de microscopia de campo escuro*

*Imagem fornecida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Public Health Image Library*



*Figura 2: Coloração de prata na biópsia hepática mostrando leptospirose*

*Imagem fornecida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Public Health Image Library*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Nilmarie Guzman, MD**

---

Assistant Professor of Medicine

Infectious Diseases Division, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: NG declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Carmen Isache, MD**

---

Assistant Professor of Medicine

Infectious Disease Division, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: CI declares that she has no competing interests.

#### **Andreas Jansen, MD, DTM**

---

Scientific Officer

Robert Koch Institute, Department for Infectious Disease Epidemiology, Gastrointestinal Infections, Zoonoses and Tropical Infections Unit, Berlin, Germany

DIVULGAÇÕES: AJ declares that he has no competing interests.

#### **Sean V. Shadomy, DVM, MPH**

---

Epidemiologist

Bacterial Zoonoses Branch, DFBMD/NCZVED/CCID, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: SVS declares that he has no competing interests.