

OS EFEITOS E CONSEQUÊNCIAS DA LEPTOSPIROSE NA GESTAÇÃO

THE EFFECTS AND CONSEQUENCES OF LEPTOSPIROSIS IN PREGNANCY

Fábio Romero G. de Albuquerque¹ Giulia A. Dessanti¹; João Alberto A. Neto¹; Mariana R. Marinho¹; Renato M.B.P. de Barros¹.

Descritores: leptospirose, gravidez, leptospirose na gestação, doenças infecciosas, zoonose, leptospirose em fetos. Keywords: leptospirosis, pregnancy, leptospirosis during pregnancy, infectious diseases, zoonosis, leptospirosis in fetuses.

RESUMO

Introdução: A leptospirose é uma doença infectocontagiosa, que tem como agente etiológico a bactéria espiroqueta *Leptospira interrogans*. São conhecidas mais de sete espécies patogênicas e 200 sorovares, os quais possuem diferentes tipos de hospedeiros, sendo os ratos, cães, bovinos e suínos os principais. Esta doença possui três principais manifestações clínicas clássicas: anictérica, ictérica e pulmonar, sendo as duas últimas mais graves. Em gestantes é mais comum prevalecerem os casos graves, e com isso ocorrem consequências para a gestação e o feto. **Objetivos:** Analisar as consequências da infecção pela leptospirose em gestantes e fetos, bem como o tratamento mais adequado. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica na qual foram encontrados 28 artigos das bases de dados nacionais e internacionais, sendo selecionados 15 destes. Os artigos foram escolhidos nas plataformas da PubMed, BVS, SciELO, assim como publicações do Ministério da Saúde e Diretrizes da UFRJ. A pesquisa foi estabelecida pela busca de descritores referentes a “leptospirose na gestação”. **Resultados:** A infecção por leptospirose na gestação está relacionada ao aumento da morbimortalidade tanto para a gestante quanto para o feto. **Conclusão:** Fica comprovada capacidade da leptospirose em causar danos ao feto, podendo levar ao abortamento, e também para a gestação em si pois cursa com casos mais graves e intensos da doença concorrendo com complicações na gestação como síndrome HELLP.

1. Estudante de graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

ABSTRACT

Introduction: Leptospirosis is an infectious disease, which has the etiological agent spirochete *Leptospira interrogans*. More than seven pathogenic species and 200 serovars are known, which have different types of hosts, with rats, dogs, cattle and pigs being the main ones. This disease has three main classic clinical manifestations: anicteric, icteric and pulmonary, the latter two being more serious. In pregnant women it is more common to prevail in severe cases, and with this there are consequences for gestation and the fetus. **Aims:** The objective of this work is to discuss the pathology of leptospirosis, taking into consideration all its clinical and diagnostic aspects; but also to analyze its consequences for the gestational period and for the fetus and growth. **Methods:** A bibliographic review was carried out in which 15 articles were selected from the national and international databases related to the topic. The articles were chosen on the platforms of PubMed, VHL, SciELO, as well as publications of the Ministry of Health and guidelines of UFRJ. The search was established for the search of descriptors related "leptospirosis in gestation". **Results:** From the data analysis it was possible to construct a point of view that still needs to be elaborated due to the lack of research on this topic. However, it became clear that leptospirosis infection in pregnancy is related to increased morbidity and mortality for both the pregnant and the fetus. **Conclusion:** The study of the theme confirms its importance, and demonstrates the need for further research within the theme. Leptospirosis has been shown to cause damage to the fetus, which can lead to abortion, as well as to gestation itself, as it presents with more severe and intense cases of the disease, competing with pregnancy complications such as HELLP syndrome.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose de importância mundial que ocorre tanto de forma endêmica, principalmente nos trópicos, quanto epidêmica. Essa doença é causada por bactérias leptospiros patogênicas, cuja principal representante é a *Leptospira interrogans*. A sua transmissão ocorre pelo contato com a urina de animais infectados de forma direta e indireta, pelo contato com água, solo e alimentos contaminados¹. O homem é o hospedeiro terminal e a infecção ocorre através da penetração do microorganismo pela pele escarificada e por lesões em mucosas².

Tipicamente acomete pacientes jovens entre 20 e 45 anos e do sexo masculino numa proporção de 6:1. Os principais fatores de risco envolvidos são história de enchente e inundação, trabalho associado à rede de esgoto e criação de animais¹. A leptospirose é considerada um problema de saúde pública no território brasileiro, pois se correlaciona com precariedade dos serviços de saneamento básico, infraestruturas inapropriadas e aglomerações. A média de

acometimento é de 1,9 a cada 100.000 habitantes².

O curso natural da doença se estabelece após um período de incubação de 15 dias em média e os sintomas precoces são inespecíficos característicos de síndrome febril. A forma precoce é responsável por 90% dos casos de leptospirose. A princípio é comum uma febre súbita, com mialgia intensa e cefaleia, também podem estar presentes sintomas gastrointestinais. Outros sintomas menos comuns são: artralgia, eritema, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia².

Os casos graves de leptospirose geralmente ocorrem após a primeira semana e podem ser subdivididos em síndrome de Weil e hemorragia pulmonar. A síndrome de weil é caracterizada por icterícia, hemorragias e insuficiência renal, já a hemorragia pulmonar e cada vez mais tratada como uma entidade distinta devido a sua gravidade pois concorre com sangramento grave maciço de alta mortalidade².

As gestantes que são contaminadas por essa bactéria estão predispostas a desenvolverem manifestações graves de leptospirose com mortalidade podendo chegar a 40% nos quadros que evoluem para falência multiorgânica, esteatose hepática e síndrome HELLP³. Há gravidade e risco para a vida e desenvolvimento fetal, onde pode ocorrer abortamento e parto prematuro ou alterações no desenvolvimento de aparelhos cardiorrespiratório tornando-se necessário acompanhamento do recém nascido⁴.

OBJETIVO

Primário: Analisar as consequências da infecção por leptospira durante a gestação,

Secundário: Observar as suas repercussões clínicas no organismo materno e os efeitos que essa doença poderá causar no feto em crescimento.

MÉTODO

A pesquisa foi estabelecida nas principais plataformas como PubMed, BVS, SciELO e MEDLINE; e foram selecionados artigos, protocolos, manuais e monografias, utilizando descritores: leptospirose, gravidez, leptospirose na gestação, doenças infecciosas, zoonose, leptospirose em fetos, no período entre novembro de 2004 a 18 de novembro de 2017. E tendo como critério de exclusão trabalhos que não estejam em português ou inglês e não fossem realizados em seres humanos, foram também excluídos os trabalhos que não permitiam acesso ao texto completo. Também foram selecionados manuais do Ministério da Saúde, Diretrizes do Hospital da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF), totalizando 15 documentos acadêmicos.

RESULTADOS

Supõe-se que diante da infecção pela bactéria a paciente desenvolve um quadro febril associado a formas graves da doença como síndrome de Weil ou hemorragia pulmonar. Além disso, a paciente pode ter quadros clínicos agravados como hipertensão gestacional, esteatose hepática e síndrome HELLP, em alguns casos podendo evoluir com falência múltipla dos órgãos³.

Portanto, não só as características clínicas da doença são mais graves como ela também é capaz de desencadear patologias relacionadas à gestação. Somando-se a isso, os riscos para o feto ficam claros, sendo estes, desde mal formações cardíacas, sofrimento fetal, parto prematuro até abortamento¹.

Nem todos os fetos sofrem as consequências da infecção, alguns podem nascer saudáveis e com exames laboratoriais negativos. Assim como as gestantes podem apresentar apenas uma síndrome febril inespecífica. Entretanto, as complicações são mais observadas nessa população se comparadas ao restante dos pacientes que não estão em período gravídico. Um maior número de leptospirose complicada é verificado em gestantes, assim como complicações inerentes à gestação².

O manejo terapêutico da leptospirose inclui o uso de penicilina G cristalina por 7 a 10 dias na dosagem de 6 a 12 milhões de unidades divididas em quatro doses diárias, outras opções medicamentosas são: ampicilina (4 g/dia para adultos) e tetraciclina (2g ao dia para adultos)⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos artigos mostra que, em sua maioria, a infecção pela leptospira é deletéria na gestação. O seu diagnóstico pode ser feito a partir de sorologia, o teste de referência é o teste de aglutinação microscópica (MAT), também podem ser usados hemoaglutinação indireta e ELISA. Esses testes quando realizados na mãe não afirmam doença no feto⁵. Um exame menos usado é a cultura, pois é de baixa sensibilidade e demora cerca de 15 dias para obter resultado. Outro exame mais sensível é o PCR (reação de cadeia da polimerase) que é capaz de detectar o DNA da bactéria precocemente, e quando realizado no líquido amniótico pode presumir infecção fetal⁵. Os testes simples de macro-aglutinação e ELISA IgM são os mais utilizados para o diagnóstico rápido de casos humanos devido a sua maior praticidade e eficiência⁶.

Gestantes estão mais susceptíveis aos casos graves de leptospirose, principalmente aquelas no terceiro trimestre de gestação. Em artigo de relato de caso de fevereiro de 2014, do Singapore Medical Journal, foi demonstrado um caso de uma paciente com 35 semanas de gestação que evoluiu com síndrome febril, hemorragia gengival, esteatose hepática, icterícia e síndrome hepatorenal⁷. O feto apresentou alterações à cardiocografia indicativas de sofrimento

fetal e foi realizada cesariana. Além disso, a paciente evoluiu com hipertensão arterial, proteinúria, anemia hemolítica e trombocitopenia. As consequências para o feto geralmente são muito variáveis, podendo ocorrer desde morte fetal, abortamento espontâneo – nos primeiros trimestres de gestação - até oligodramnia, infecção congênita e neonatos saudáveis não infectados⁷.

Os abortamentos foram mais comuns entre a 5 e a 13 semanas de gestação em um estudo transversal realizado nos hospitais de Yucatán. Nesse estudo a faixa etária predominante das mulheres foi 20 a 34 anos, e nesse estudo a porcentagem de abortos espontâneos na população com sorologia positiva para leptospirose (13,6%) foi equivalente ao da população comum (14,1%). Portanto nesse estudo não fica evidente a relação causal entre a infecção e o abortamento. Apesar disso, “a OMS informou que a leptospirose durante a gravidez pode levar ao aborto, morte fetal ou leptospirose congênita, dependendo do período de gravidez”⁸.

Algumas gestantes podem apresentar quadros clínicos gravíssimos devido a leptospirose como: miocardite, lesão renal aguda, coagulopatia, síndrome da insuficiência respiratória aguda (SARA) e disfunção hepática. Deve-se suspeitar de leptospirose em toda grávida que apresente síndrome febril, icterícia, coagulopatia e morte fetal intrauterina⁹. A terapia intensiva se faz necessária em vigência de paciente grave. Deve-se realizar reposição hidroeletrólítica, deixando a paciente em monitorização, ao passo que as gestantes que evoluem com insuficiência hepatorenal podem necessitar de diálise. Nos casos de SARA e insuficiência respiratória está indicada ventilação mecânica. Algumas literaturas recomendam a infusão de plasma, terapia com corticosteróides e imunoglobulinas intravenosas que podem favorecer os pacientes que não apresentam boa resposta à terapia convencional. O risco de morte está aumentado caso a paciente apresente na admissão oligúria, hipercalemia, queixas pulmonares ou hipotensão. A taxa de mortalidade na leptospirose grave pode variar de 5-40%⁹.

Todo paciente com suspeita de leptospirose deve realizar um teste diagnóstico que esteja disponível em sua área de atendimento e, assim, confirmada a infecção, deve ser instituído o tratamento. É preconizado o uso de ceftriaxone nos casos mais graves e nos pacientes com leptospirose anictérica, também chamada fase precoce, que é a nomenclatura usada para descrever o primeiro período da doença onde há apenas pródromos febris inespecíficos e tem duração de 7 dias; pode ser utilizada doxiciclina^{10,11,12}.

Em pacientes adultos, no Brasil, a droga de escolha é a Penicilina G cristalina, sendo utilizada na dosagem de 6 a 12 milhões de unidades ao dia divididas em 4 doses diárias, por 7 a 10 dias. Algumas alternativas são utilizadas como a ampicilina (4 g/dia para adultos), tetraciclina

(2g ao dia para adultos) ou doxiciclina (100 mg de 12/12h) por 7 a 10 dias. Pacientes portadores de insuficiência hepática, insuficiência renal aguda, grávidas ou crianças menores que 9 anos estão contraindicadas tanto a tetraciclina quanto a doxiciclina. Os pacientes que são alérgicos à penicilina ou que possuem lesão renal e icterícia, opta-se pelo uso do cloranfenicol (2 g/dia para adultos). O tratamento pode ser iniciado até o quinto dia de doença, pois há evidencia de melhora no prognóstico da evolução dos casos graves mesmo quando iniciado mais tarde^{6,13}.

Existe uma reação derivada da morte abrupta da leptospiras que embora seja rara pode ter início dentro poucas horas após dado início à antibioticoterapia, consistindo em reação inflamatória em resposta à intensa liberação de antígenos provenientes da destruição maciça de leptospiras. É chamada reação de Jarisch-Herxheimer e se expressa como exacerbação da febre, calafrios e cefaleia. O tratamento dessa reação é apenas sintomático (analgésicos e antitérmicos), envolvendo sem intervenção em 12 a 48h não justificando a interrupção do antibiótico^{1,14}.

No que diz respeito às demais populações, que não em grávidas, após inundações e exposições de risco, é recomendado o uso de quimioprofilaxia a qual deve ser feita com doxiciclina 100mg VO 12/12h por um período de 5- 7dias. Nos casos pré-exposição como esportes aquáticos e exercícios militares deve ser administrada dose de 200mg VO 1x/semana, e sua indicação é restrita aos casos de curto período de exposição^{1,15}. Entretanto, é importante ressaltar mais uma vez que esta medicação é contraindicada em pacientes grávidas. Nas mesmas a quimioprofilaxia pode ser feita com amoxicilina ou penicilina^{1,15}.

CONCLUSÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa considerada uma zoonose, endêmica no Brasil, e pode ser considerado um problema de saúde pública que se correlaciona com condições precárias de saneamento básico, inundações e desastres da natureza. Sendo assim, torna-se importante uma intervenção pública para evitar enchente de transmissão da doença.

No que diz respeito as consequências da leptospirose na gestação, demonstrou-se que essa doença é capaz de se manifestar de forma grave com maior prevalência nesse grupo e pode agravar situações de base relativas à gestação. Já sobre o comprometimento fetal, aventou-se que o feto pode sofrer diversos tipos de consequências, como infecção congênita, morte fetal, abortamento, parto prematuro, e também o feto pode não sofrer efeitos e nascer saudável sem infecção.

O tratamento com Doxiciclina e Tetraciclina é contraindicado para gestantes, devendo ser utilizado nesses casos Penicilina G cristalina (droga de escolha) ou Ampicilina, sendo que para

adultos recomenda-se 6 a 12 milhões de unidades ao dia divididas em 4 doses diárias, por 7 a 10 dias. Deve ser administrado mesmo após o 5º dia de doença, pois pode alterar a evolução dos casos graves. Além disso, sempre iniciar medidas de suporte como oxigenioterapia e reposição hidroeletrólítica por via endovenosa. Em casos de insuficiência renal, indica-se a diálise peritoneal precoce. Durante o trabalho ficou evidente a escassez de estudos realizados sobre esse tema, elevando o nível de dificuldade do mesmo.

REFERÊNCIAS

- 1- Ferreira, T.; Costa, V. C. e Pereira, N. G. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento de Leptospirose. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho Universidade Federal do Rio de Janeiro. [acessado 10 de novembro de 2017].
- 2- Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. –44 p.: il. ISBN 978-85-334-2159-2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 3- Puliyaath, G. and Singh, S. Leptospirosis in pregnancy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. October 2012, Volume 31, Issue 10, pp 2491–2496
- 4- Macedo, T. S. C.; Boechat, M. E. H.; Martins, C. S.; *et al.* Abortamento em adolescente associado à infecção por Leptospirose em maternidade pública de Niterói-RJ: Relato de Caso. Sociedade Brasileira de Pediatria, trabalhos cbped. 35 Congresso Brasileiro de Pediatria 2011. Acesso em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/trabalhos_cbped2011.pdf
- 5- Meliço-Silvestre, A. e Alves, H. Leptospirose. DOENÇAS INFECCIOSAS O desafio da Clínica Clínica Universitária de Doenças Infecciosas Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2008
- 6- Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 4. ed. ampl.– Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 332 p.: il. color. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)
- 7- Koe, S. L. L.; Tan, K.T. and Tan, T.C. Leptospirosis in pregnancy with pathological fetal cardiocography changes. *Singapore Med J*. 2014 Feb; 55(2): e20–e24. doi: 10.11622/smedj.2013194
- 8- Marrufo, M. F. C.; Solis, I. V.; Osorio, C. P.; *et al.* A cross sectional study of leptospirosis and fetal death in Yucatan, Mexico. *Colomb Med (Cali)*. 2016 Jan-Mar; 47(1): 11–14
- 9- Hicham, S.; Ihsane, M.; Abderahim, E. B.; *et al.* Multivisceral organ failure related to leptospirosis in pregnant patient. *Indian J Crit Care Med*. 2013 Jan-Feb; 17(1): 43–45.
- 10- Kritikos, K.; Mililis, P.; Mpahara, A.; *et al.* Increasing awareness of physicians against severe leptospirosis: A treatable but potentially fatal zoonotic infection. *J Family Med Prim Care*. 2017 Jan-Mar; 6(1): 148–150.
- 11- Zhang, W.; Xie, X.; Wu, D.; *et al.* Doxycycline Attenuates Leptospira-Induced IL-1 β by Suppressing NLRP3 Inflammasome Priming. *Front Immunol*. 2017 Jul 24;8:857. doi: 10.3389/fimmu.2017.00857. eCollection 2017.
- 12- Vitale, M.; Agnello, S.; Chetta, M.; *et al.* Human leptospirosis cases in Palermo Italy. The role of rodents and climate. *J Infect Public Health*. 2017 Aug 9. pii: S1876-0341(17)30198-3.

- 13- Schneider, M. C.; Velasco-Hernandez, J.; Min, K.D.; *et al.* The Use of hemoprophylaxis after Floods to Reduce the Occurrence and Impact of Leptospirosis Outbreaks. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jun 3;14(6).
- 14- Oliveira, M. A. A.; Leal, E. A.; Correia, M. A.; *et al.* Human leptospirosis: occurrence of serovars of *Leptospira* spp. in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2008 to 2012. *Braz J Microbiol*. 2017 Jul - Sep;48(3):483-488
- 15- Albrecht, N. and Ottiger, H. [Vaccinovigilance: Reports of adverse reactions in the year 2016]. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2017 Aug;159(8):423-427.