

LEPTOSPIROSE — EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA *

WILLIAM BARBOSA **

Aspectos Epidemiológicos —

As leptospiroses, melhor que leptospirose, são um grupo de doenças de animais inferiores que acometem ocasionalmente o homem, sob certas condições e em caráter endêmico ou epidêmico, tendo roedores como principais reservatórios.

Seus agentes etiológicos, as leptospirosas, se classificam entre as bactérias, na ordem *Spirochaetales*, família *Treponemataceae*, gênero *Leptospira* (Bergey).

As leptospiroses se traduzem, clinicamente, por um quadro septicêmico, de maior ou menor intensidade, seguido na maioria das vezes de fenômenos íctero-hemorrágicos e intenso comprometimento renal; com menos frequência, aquele quadro septicêmico se acompanha de fenômenos meníngeos.

Clássicamente, admite-se que sua prevalência entre indivíduos dedicados a determinadas tarefas, lhes confere, até certo ponto, caráter de doenças profissionais, dada a evidência das conexões ecológicas das leptospiroses com o gênero e o local de atividade dos doentes.

Fatores Epidemiológicos (da leptospirose humana)

Como toda doença infecciosa, sua epidemiologia está condicionada a fatores relacionados com: 1 — o agente causal; 2 — os reservatórios e ou veiculadores; 3 — o elemento humano; 4 — o geo-substrato básico, fatores esses que se vêm integrar em uma biogeocenose típica.

1.1.1 — Fatores relacionados com os agentes.

As leptospirosas são bactérias pertencentes a duas grandes espécies: a *interrogans* e a *biflexa*. Esta última saprófita. Dentre a espécie *interrogans* agrupam-se as patogências, classificadas em grupos, atra-

* Trabalho apresentado no XXII Congresso Brasileiro de Gastroenterologia (mesa redonda) em Araxá, Setembro, 1970.

** Do Instituto de Patologia Tropical da Universidade Federal de Goiás.

vés dos seus sorotipos e sub-sorotipo que apresentam características comuns. Tôdas são muito sensíveis à dessecação, ao calor e frio excessivo, bem como à variação do pH, não tolerando o meio ácido.

1.1.2 — Fatores relacionados com os reservatórios.

Os reservatórios são encontrados em representantes de vários grupos de vertebrados, mas tornam-se menos freqüentes nos zoológicamente mais evoluídos, onde componentes se tornam mais suscetíveis à doença, sucumbindo dela ou se vencendo-a, apresentando curtos períodos de leptospiúria.

1.1.3 — Fatores relacionados com o elemento humano.

Tem merecido a atenção dos autores, fatores tais como: — Idade, sexo, raça e profissão.

Salvo este último, cujas condições serão discutidas em outra parte, os demais relacionados com o homem receptível parecem não ser de capital importância, quer quanto à agressão da doença ou à sua evolução.

Entretanto conforme a análise estatística, são acometidos indivíduos do sexo masculino e aqueles após a segunda década de vida, observando-se maior freqüência entre esta e a quarta década. Provavelmente, tal registro pode ser explicado pela maior exposição à doença, decorrente de uma mais variada e intensa atividade nesta etapa de vida.

Embora com relação à profissão a doença não tenha sido estudada em profundidade, os inquéritos epidemiológicos, baseados em sorologiação ou como rastreamento de casos clínicos evidentes, sugerem que a leptospirose-infecção (ou quando doença, oligossintomática), ocorra em um número de casos muito mais elevado na população geral, do que entre indivíduos cujas profissões condicionam o seu favorecimento.

1.1.4 — Fatores ou condições relacionados com o ambiente.

Dizem respeito à temperatura e umidade, terrenos alagadiços, coleções hídricas a que têm acesso os roedores, habitat dos roedores, presença de animais suscetíveis no meio.

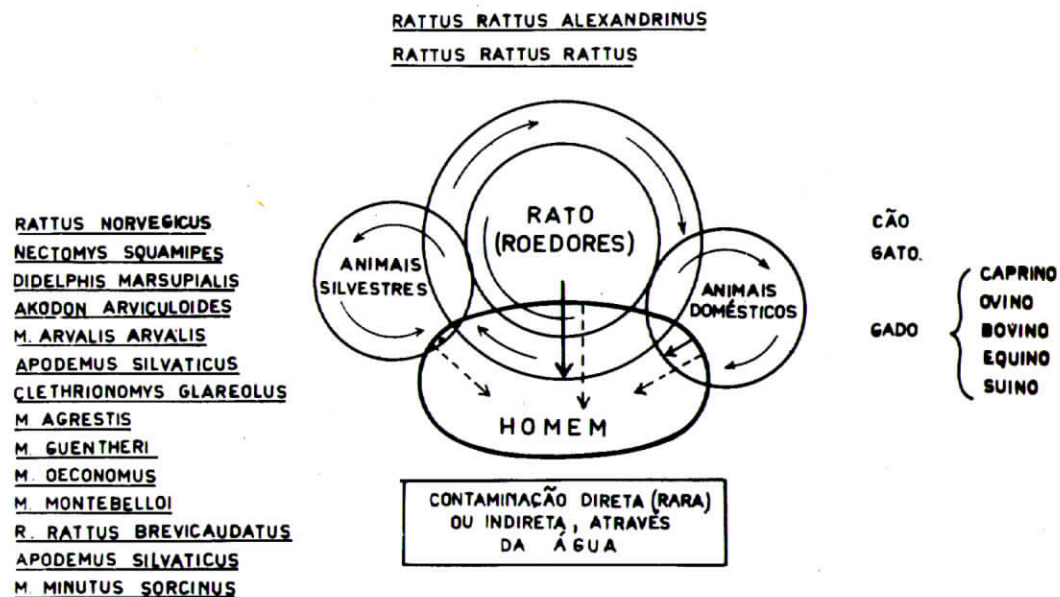
Mecanismo da infecção:

As leptospiroses são zoonoses do tipo antropozoonoses, sendo portanto o homem um hospedeiro ocasional ou secundário da doença, a qual, neste hospedeiro, apresenta um curto período de leptospiúria que acaba por desaparecer com a cura.

As leptospiroses se mantêm na natureza graças ao seu reservatório universal, o rato que é o seu "portador são". Inúmeros outros roedores e animais inferiores de outras classes, parecem entreter a circulação das leptospiroses, quer ao nível das áreas silvestres, quer na área urbana ou suburbana, comportando-se como portadores sãos.

Os animais domésticos que se infestam e cuja infecção evolui para a cura são capazes, ao contrário do que acontece com o homem, de continuarem eliminando leptospiroses pela urina, por tempo variável, constituindo-se desse modo elos potenciais da cadeia epidemiológica. (Fig. 1)

EPIDEMIOLOGIA DA LEPTOSPIROSE



Entre os animais, a manutenção das leptospiroses parece se dar ou pela contaminação do ambiente em que vivem (fontes de alimentos, reservatórios de água, abrigos) ou pela contaminação direta através de relações íntimas como: luta, agressão e contato sexual.

Os mecanismos pelos quais o homem se infecta são dois:

a) Contaminação direta, mais rara, pela inoculação de leptospiroses através de mordida de roedor, pelo manuseio de carnes e carcaças de animais doentes e ao lidar diretamente com culturas de leptospiroses;

b) Contaminação indireta, a mais freqüente, e a única de real importância epidemiológica, consiste na infecção através das águas poluídas pela urina dos portadores de leptospirosas. Via de regra, essa infecção se dá pelo contato da pele ou mucosa com as águas contaminadas, às vezes pela ingestão dela.

Admite-se a possibilidade também de infecção pela ingestão de outros alimentos.

Em resumo, três aspectos merecem considerados no que tange à sobrevivência, multiplicação e agressão das leptospirosas no nicho em que se acumulam: 1 — manutenção nos reservatórios naturais; 2 — mecanismo de transmissão; 3 — a água, onde as leptospirosas demonstram sua maior ou menor resistência a fatores abióticos tais como calor ou frio excessivos e pH baixo.

De fato, o contato mais ou menos prolongado do homem suscetível com nicho considerado, condiciona o aparecimento da endemia ou epidemia. É o que acontece com indivíduos que se dedicam a gêneros de trabalhos como lavradores de arrozais irrigados, que trabalham em terrenos alagadiços. Neste caso, a doença parece manter-se em nível endêmico. Enfim, de tudo o que foi dito sobre o mecanismo de infecção das leptospirosas, afigura-se nos incontestável o papel relevante da água, importante componente do geosubstrato básico, como veículo da infecção e, ou doença.

Assim, a nosso ver, as leptospirosas muito se assemelham epidemiologicamente às enfermidades parasitárias de origem hídrica, como, por exemplo, as esquistosomoses, um de cujos reservatórios silvestres é também o rato.

Sorotipos encontrados no Brasil

O estudo da leptospirose no Brasil, depois dos trabalhos clássicos iniciais das décadas de 20 e 30, quando foram publicados os primeiros casos clínicos no Pará, Amazonas, Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, só despertou interesse científico e se constituiu num motivo de investigações sistemáticas por volta de 1947.

Então se pôde dispor de condições adequadas de pesquisa na Região Sul, mais precisamente no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, onde então havia a disponibilidade de antígenos.

Além daquela instituição, também em São Paulo, grande incremento vem sendo dado ao estudo epidemiológico das leptospirosas pela valiosa equipe do Instituto Biológico, da Secretaria da Agricultura daquele Estado, que através de estudos sistematizados vem conseguindo determinar a prevalência das leptospirosas no gado, em animais domésticos e silvestres de alguns municípios de São Paulo.

De perto os acompanham os investigadores do Rio Grande do Sul.

Por isso, malgrado o esforço de alguns núcleos, mais recentemente despertados, na Bahia, em Minas Gerais, no Rio de Janeiro e na Guanabara, no momento atual os únicos subsídios ponderáveis para o estudo da prevalência das leptospiroses se encontram na Região Sul. De tôdas as outras regiões se tem notícias: de relatos clínicos, revisões destes casos, pouquíssimas investigações em animais, uma ou outra revisão bibliográfica. Afóra a tese de Silva na Bahia, em 1966, o inquérito de Nohmi em Belo Horizonte 1954, o estudo epidemiológico da recente epidemia de leptospirose no Recife, em 1966, por Azevedo e Corrêa, um pequeno inquérito feito no Vale do Cariri, no Ceará, em 1962, e a comunicação preliminar de Silva e cols. de 20 casos no Estado do Rio, em 1968, pouco se tem a aduzir aos achados dos investigadores da Região Sul.

De qualquer modo, a motivação, ao que parece, que despertou aqueles investigadores do Sul:

Os surtos epidêmicos de 1941, no Rio Grande do Sul, o de 1946 no Paraná, se fez presente nas grandes enchentes de 1964, e 1966, eclodindo brotos epidêmicos em Salvador, Rio de Janeiro, Guanabara e o maior em Recife.

No que pese as condições climáticas, meio tropical úmido, ou sub-tropical e a grande fauna de roedores, não foram assinalados ainda focos endêmicos relacionados a fatores locais ou profissionais em qualquer das grandes regiões do país.

Mesmo assim, em face dos repetidos surtos epidêmicos ocorrentes, após as grandes enchentes nas principais cidades brasileiras, o problema está pôsto, é atual, e merece estudo.

Sabe-se que pelo menos um representante dos sorotipos de qualquer dos grupos de *L. interrogans*, a exceção do Panamá já foi encontrado no Brasil, quer através de inquéritos sorológicos humanos ou de animais, quer pelo encontro de casos clínicos isolados ou achados em animais. (Fig. 2).

O sorotipo icterohaemorrhagiae é de longe, o mais importante, o mais frequentemente isolado, o primeiro a sê-lo, ocupando em prevalência o primeiro lugar entre os animais, inclusive o homem. É responsável pela forma clínica mais grave da doença, a síndrome de Weil, em qualquer casuística.

Em seguida o *Canicula* parece predominar, ao menos como o mais patogênico dentre os outros. Foi pela primeira vez detectado em 1949 por Corrêa e Meira e esteve presente dentre outras nas seguintes casuísticas: Veronesi e cols. 1954, Corrêa e cols. 1954, Edelweiss em 1961, Silva e cols. 1968.

A *Grippotyphosa* foi primeiramente encontrada em caso humano por Veronesi que o comunicou no III Congresso Regional da Associação de Medicina, em São José do Rio Preto, em 1954. Em 1955, Castro e cols. publicaram o primeiro caso de leptospirose deste sorotipo.

DISTRIBUIÇÃO DAS LEPTOSPIRAS NO BRASIL

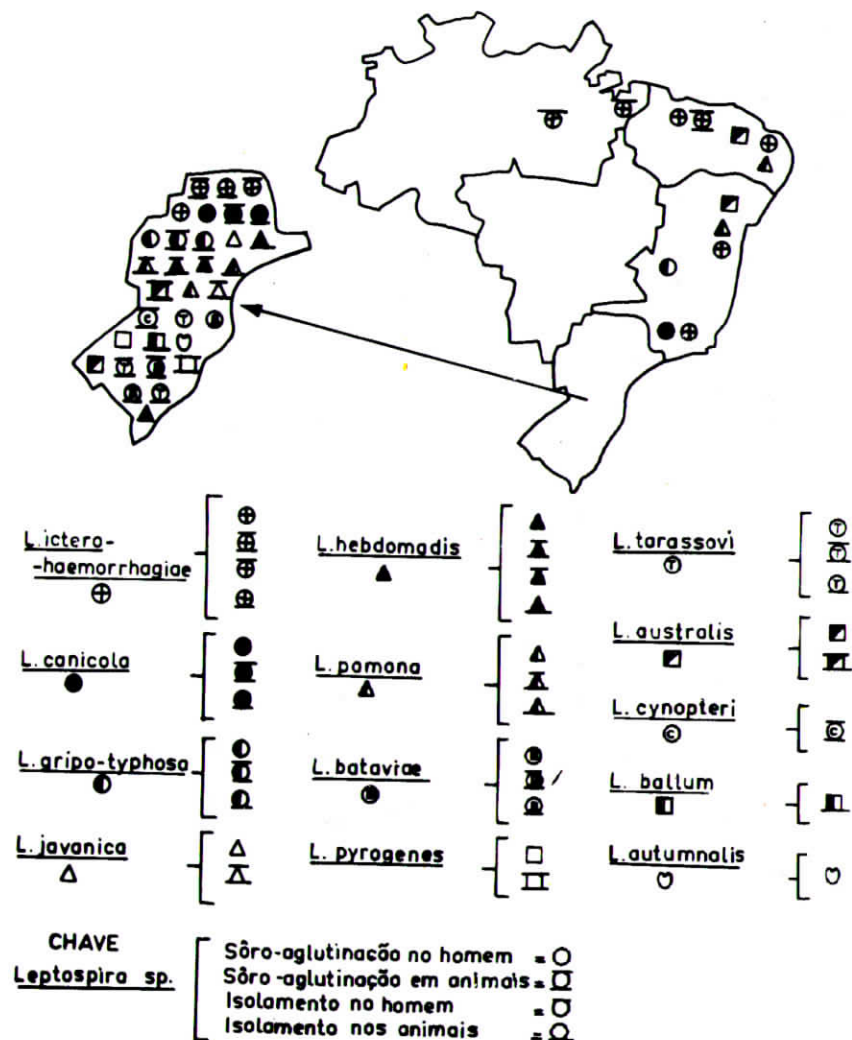


Fig. 2 — Sorotipos de leptospiroses encontradas no Brasil e sua distribuição geográfica.

Em 1954, Corrêa publicou o primeiro caso do sorotipo **zanoni** grupo Pyrogenes.

Magaldi em 1962, em inquérito realizado em São Paulo, em 200 sôros de trabalhadores de rede de esgotos detectou seis sorotipos

só então assinalados no Brasil: **batavia**, **pomona**, **mini**, **pol**, **hyos** e **saxkoebing**; e pela segunda vez no homem o sorotipo **australis** que havia sido já encontrado no homem e em cavalos em 1954 e 1956, respectivamente por Corrêa e cols.

Dentre os sorotipos mais raros, assinalados no homem destaca-se o **Wolffii**, assinalado e isolado por Corrêa em 1954, em São Paulo, e no mesmo ano presente no inquérito sorológico no Rio Grande do Sul, Costa em 1966. Aliás, neste mesmo inquérito Costa ainda detectou o sorotipo **sentot**, só detectado por Corrêa em 1954 (que na ocasião também achou o **hebdomadis** pela primeira vez entre nós) e aquele autor teve ocasião de, nessa oportunidade, detectar pela primeira vez, o sôro grupo **cynopteri** em um sôro e em um outro que co-aglutinou com sorotipos **ballum** e **javanica**.

Na tabela abaixo, enumeramos todos os sorotipos já encontrados no Brasil, no homem ou em animais, bem como os isolados (tabela I).

Além destes sorotipos de cêpas patogênicas de leptospirosas da espécie **L. interrogans**, Corrêa em 1964 teve ocasião de observar casos clínicos humanos, de um dos quais isolou a estirpe **andamana**, achado este que mereceu confirmação, por tipagem sorológicas, de três laboratórios de referência de leptospirose. Fato de grande importância uma vez que a leptospirose **andamana** está enquadrada entre as saprófitas de espécie **L. biflexa**.

Ainda pelo interesse epidemiológico que parece ter, anexamos detalhes nas tabelas abaixo que demonstram prevalência dos sorotipos existentes encontrados em cães, ratos e gados no Brasil. (Tabelas n.ºs II, III e IV).

Exames realizados em rebanhos suínos e bovinos no Estado de São Paulo, revelam que, inicialmente, entre os bovinos havia predominância sorológica para **L. icterohaemorrhagiae**. Foram também evidenciadas aglutininas anti-leptospira para **L. canicola**, **L. pomona** e **L. grippityphosa**.

Com relação aos suínos, Santa Rosa e cols. em 1962 conseguiram isolar uma cêpa de **pomona** de um surto de abortos ocorridos na fazenda do Instituto Biológico de Campinas. Logo depois, em trabalhos encabeçados por Santa Rosa em 1962 foi isolado dos rins de suínos, aparentemente normais, abatidos no matadouro, quatro cêpas sorotipos **hyos** e uma cêpa **L. icterohaemorrhagiae**. Castro e cols. em 1962 em trabalho semelhante isolaram uma cêpa de **canicola**, Guida e cols. em 1959 já havia isolado este sorotipo de suínos.

Fato a ressaltar, em relação aos inquéritos sorológicos, feitos em grupos de indivíduos cuja profissão, "a priori", indicaria elevada percentagem de positividade, foi a nosso ver, não se confirmar aquela expectativa. Foi assim que em:

1954 — Corrêa e cols, entre 208 lavradores de arrozais, só encontraram 3 reações positivas, 1,4%.

TABELA I (Continuação)

Hebdomadis Hebdomadis Mini Sejroe saxkoebing Wolffii	Magaldi (1962) Corrêa e col. (1964) S. Rosa e col. (1963) Meira e S. Rosa (1964) Costa (1966) Corrêa e col. (1966)	S. Rosa e col. (1962) Corrêa e col. (1966)	Corrêa e col. (1966) Castro e col. (1962) S. Rosa e col. (1962a,b,1963,a,b,c) S. Rosa e col. (1964)
Ballum	Costa (1966)	S. Rosa (1962)	
Pyrogenes Zanoni	Corrêa e col. (1954a)		Corrêa e col. (1966)
Cynopteri cynopteri	Costa (1966)		
Atumnadis Australis	Corrêa e col. (1954) Magaldi (1962) Costa (1966) Azevedo e Corrêa (1966)		Castro e col. (1962), Santa Rosa e col. (1962a,b), Corrêa e col. (1956)
Bataviae Bataviae	Magaldi (1962)	S. Rosa (1962)	Castro e col. (1962), Guida e Barros (1958), S. Rosa (1962a,b), Santa Rosa e Castro (1963) S. Rosa (1964)
Tarassovi (Hyos) hyos,tarassovi	Magaldi (1962) Meira e S. Rosa (1964)	S. Rosa e col. (1962) Guida (1948) S. Rosa e col. (1962) Wolf e col. (1960)	Santa Rosa e col. (1962) Santa Rosa e Castro (1963)
Panamá Panama			
(L.Biflexa) Andamana	Corrêa e col. (1964) Azevedo e Corrêa (1966)	Corrêa e col. (1964)	

Sorotipos de leptospiras assinalados no Brasil

Grupos e Sorotipos	H o m e m		A n i m a i s	
	Isolamento	Soro-aglutinação	Isolamento	Soro-aglutinação
Ictero-haemorrhagias	Noguchi e cols. (1924), Gomes (1933), Corrêa (1967).	Magalhães, 1920, Soares Neto, 1926. (Vários até 1970)	Guida (1948), Aragão (1917), Gomes (1950), Pestana e cols. (1961-1962), S. Rosa e cols. (1961-1962).	Guida (1949), Henriete (1954), Nóbrega (1960), Veronesi e cols. (1956), Vieira e Edelweiss (1963), Castro e col. (1962) S. Rosa (1962), Corrêa (1966)
Javanica javanica poi		Magaldi (1962) Costa (1966)		
Canícola		Corrêa e Meira (1949) Veronesi e col. (1954) Corrêa e col. (1954) Silvas col (1968) Amato col (1962) Rosa (63) Nomhi (1964)	Guida (1948; 1954) Castro e col. (1962)	
Pomona		Magaldi (1962), S. Rosa e col (1963), Azavedo e Corrêa (1966)	Freitas (1957), S. Rosa e col. (1962)	Guida e Barros (1958), Guida e col (1959) S. Rosa e col. (1961; 62; 63, a, b, c). Corrêa e col. (1950)
Grippotyphosa		Veronesi e col (1954) Castro e Col (1955) Albuquerque e col. (1958) S. Rosa e col (63) Nomhi (64)	S. Rosa (1962)	Guida e Barros (1966), Guida e col. (1959), S. Rosa e col. (1961; 1962a, 1963b, a, b, c) S. Rosa (1964)

Continua

TABELA II

Isolamento de ictero-hemorrhagiae em ratos no Brasil

Cidade	Autores	Ano	%
Rio de Janeiro	Aragão	1917	16,67
São Paulo	Smilie	1921	9,76
Rio de Janeiro	Lins	1925	23,2
Salvador	Araújo	1928	50,0
São Paulo	Fonseca e Prado	1932	13,8
Rio de Janeiro	Fialho	1936	28,2
São Paulo	Foratini	1947	31,37
Rio de Janeiro	Santos	1947	27,4
São Paulo	Nóbrega	1947	62,5
Belém	Deane	1947	19,6
São Paulo	Gomes e cols.	1948	15,05
São Paulo	Guida e Monici	1949	59,7
São Paulo	Guida	1949	45,83
Santos	Gomes e cols.	1950	06,35
Porto Alegre	Silva	1951	15,1
Belo Horizonte	Barbosa e Hipolito	1952	44,2
São Paulo	Guida	1952	50,0
Curitiba	Enrietti	1954	78,0
Salvador	Andrade e Oliveira	1954	29,25
São Paulo	Meira e Santa Rosa	1954	71,4

Obs.: Carini isolou de um rato, em 1918.

TABELA III

Prevalência da leptospirose no gado, no Brasil

Espécies	Nº de exemplares examinados	A u t o r e s	A n o	Soro-tipos de leptospira que deram reações positivas. 1:2000
Equinos	118	Corrêa e cols.	1956	icterohemorrhagiae, zanoni, sejroe, grippotyphosa e canfcola
Bovino	83	Guida e Barros	1958	batavias e pomona
Suino	30	Guida e cols.	1959	canfcola
Bovino	763	Guida e cols.	1959	icterohemorrhagiae, pomona, grippotyphosa e canfcola
Bovino	279	Santa Rosa e cols.	1961	icterohemorrhagiae, pomona, grippotyphosa e canfcola
Suinos	165	Santa Rosa e cols.	1962	icterohemorrhagiae, pomona, grippotyphosa e canfcola
Suino	283	Santa Rosa e cols.	1962	icterohemorrhagiae, hyos, pomona, canfcola, sejroe, grippotyphosa, australis, batavias
Equino	435	Santa Rosa e cols.	1963	icterohemorrhagiae, canfcola, pomona, grippotyphosa, sejroe
Ovino	400	Santa Rosa - P. Castro	1963	icterohemorrhagiae, canfcola, pomona, grippotyphosa, sejroe
Caprino	127	Santa Rosa - P. Castro	1963	icterohemorrhagiae, canfcola, pomona, grippotyphosa, sejroe

TABELA IV

Leptospirose em cães no Brasil

Localidade (Região)	Autores (data)	Sorotipos de leptospiras
Rio de Janeiro (Leste)	Laconso (1940)	Icterohaemorrhagiae
Rio de Janeiro (Leste)	Azevedo e Santos (1945)	Icterohaemorrhagiae e sp.
São Paulo (Sul)	Guida (1948)	Icterohaemorrhagiae e canicola
São Paulo (Sul)	Guida (1949)	Icterohaemorrhagiae e canicola
São Paulo (Sul)	Veronesi e cols. (1956)	Icterohaemorrhagiae e canicola
Porto Alegre (Sul)	Espírito Santo	Icterohaemorrhagiae
Porto Alegre (Sul)	Vieira e Edelweis (196)	Canicola
São Paulo (Sul)	P. Castro e cols. (1962)	Icterohaemorrhagiae, canicola, hyos, sejroe, australis e bataviae

1959 — Veronesi e cols. entre 53 trabalhadores de esgotos, registraram 2 casos positivos, 3,8%.

1962 — Magaldi entre 200 trabalhadores de esgoto, encontrou 57 reações positivas, 28,5%.

1962 — Edelweiss entre 101 lavradores de arrozais só encontrou 3 positivas; entre 86 trabalhadores de esgoto, 2 positivos; entre 79 magarefes, 4 positivos; entre 60 mineiros de carvão, 1 positivo.

1963 — Meira e Santa Rosa entre detentos da Penitenciária do Estado de São Paulo, de um total de 293, 108 trabalhando em local suspeito, grupo A e os restantes 175, em outros locais aparentemente sem condições de adquirir a doença, grupo B; total de 293, 3 positivos, 1,3%. Do grupo A, 118, 2 positivos, 1,4%. Do grupo B, 175, 1 positivo, 0,57%.

1964 — Nohmi examinou soros de 203 trabalhadores de esgoto, com 3 positivos, 1,9% e 74 magarefes com 1 positivo, 1,3% e 48 indivíduos de várias profissões (trabalhadores de armazéns, restaurantes — garçons, e trabalhadores de feira livre) todos presumivelmente com condições de se infectarem, encontrou um com aglutininas antileptospira, 2%.

1966 — Castro e cols. entre magarefes e funcionários da inspeção de carnes, de 10 municípios do Estado de São Paulo num total de 327 soros encontrou 11 reagentes 3,4% e 12 positivos, por ter ocorrido uma coaglutinação com um dos soros.

1966 — Santa Rosa e cols. em trabalhadores rurais, de um município de São Paulo, Araraquara, em 1217 soros encontrou 66 positivos, 5,4%.

1966 — Corrêa e cols. — Inquérito entre coletores de lixo da cidade de São Paulo, entre 403 encontrou 12 positivos, 2,98%.

1967 — Saburó e cols. em trabalhadores de canaviais encontrou entre 436, 4 positivos, 0,9%.

1968 — Santa Rosa e cols. entre 317 lixeiros encontrou 31 positivos, 9,7%.

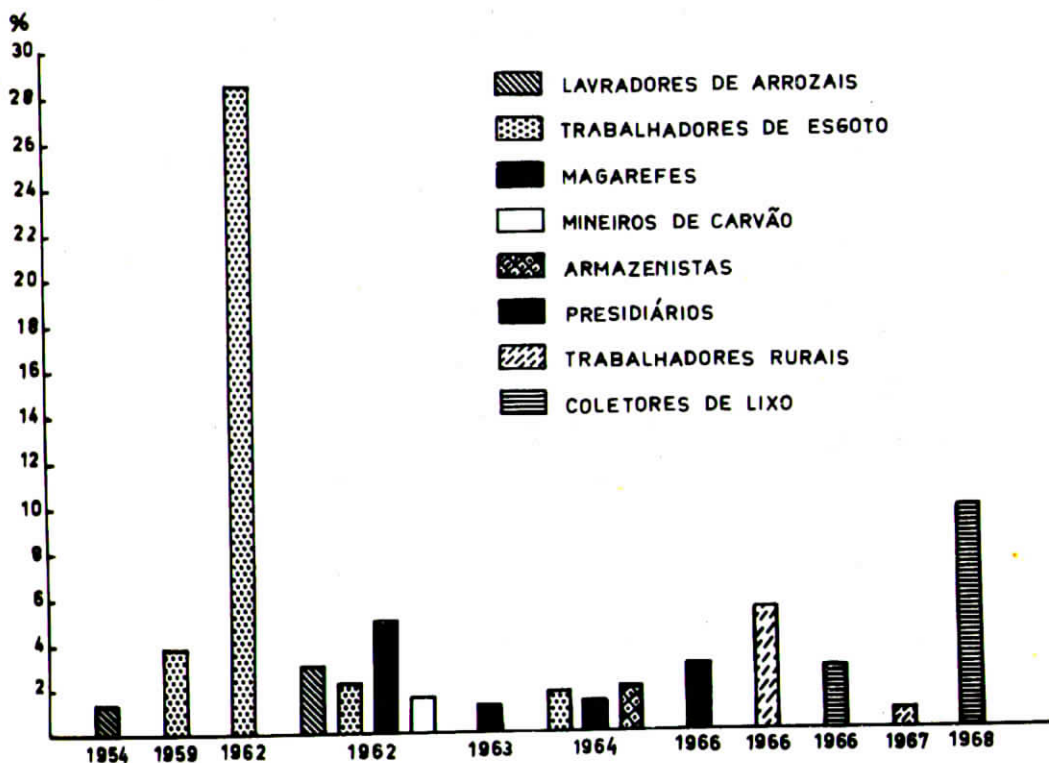
1968 — Gomes e cols. entre 342 trabalhadores de várias profissões encontrou 4 positivos; de 29 trabalhadores de esgoto 2 positivos, água 58, 2 positivos; nos demais, 89 trabalhadores de lixo, 4 de matadouro, 55 de cortumes, e 82 de mercados, todos foram negativos.

Embora não se disponha, de nenhum inquérito feito na população, em geral, a menos que se queira considerar assim o de Santa Rosa, executado entre 1217 trabalhadores rurais (Zona de Araraquara) aliás, uma constante, na maioria dos municípios brasileiros, os resultados de todos os inquéritos a exceção do de Magaldi, em 1962, demonstraram quantitativamente um número baixo de aglutininas antileptospiras, não alcançando em média, 4% dos indivíduos examinados.

Se levarmos em conta agora, os dados relativos as profissões das casuísticas de leptospirose doença, que ocorreram no Hospital das Clínicas de São Paulo, do Hospital Emílio Ribas, das casuísticas clínicas de Edelweiss, Rui e Silva, de Silva e cols. (Niterói), tôdas se compõem de indivíduos das mais variadas profissões, parecendo contudo predominar entre elas as profissões artífices.

Embora não queiramos negar, de todo, as possíveis relações profissionais com o aparecimento da doença, parece-nos que a vasta distribuição dos reservatórios condicionam maior expansão de parasita na natureza abrangendo, conseqüentemente, uma muito mais vasta gama de profissões.

E o fato embora didático, e que se repete em todos os textos, da relação profissão/leptospira, talvez seja mais uma dessas asserções a que nos habituamos a repetir automaticamente.



Um outro comentário, que vale a pena ser feito em relação a esses inquéritos, ainda analisado do ponto de vista quantitativo, e especificamente em relação aos trabalhadores de esgoto, relaciona-se a brutal diferença entre os achados de Magaldi (inquérito realizado com

TABELA V
Inquéritos humanos realizados no Brasil

Autores	Data	Local	Profissão	Nº soros	Positivo	%	Sorotipos Presentes
Gomes e cols.	1950	São Paulo		146	45	30,9	canícola(1), icterohaemorrhagiae(44)
Corrêa e cols.	1954	V. R. Paraíba SP.	Lavrador arroz	208	03	1,4	canícola(2), zannoni(1)
Veronesi-Corrêa	1959	São Paulo	Trabalhador de esgoto	052	02	3,8	icterohaemorrhagiae
Megaldi	1962	São Paulo	Trabalhador de esgoto	200	57	28,5	Icterohaemorrhagiae(31), poi, hyos, bataviae, au tralis, pomona, mini, saxkoebing
Edelweiss	1962	Rio Grande do Sul	Lavrador arroz	101	03	3,0	icterohaemorrhagiae, canícola
Edelweiss	1962	Porto Alegre, RGS	Trabalhador esgoto	086	02	2,3	icterohaemorrhagiae, canícola
Edelweiss	1962	Porto Alegre, RGS	Magarefes	079	04	5,0	icterohaemorrhagiae, canícola
Edelweiss	1962	Porto Alegre, RGS	Mineiros-carvão	060	01	1,6	icterohaemorrhagiae, canícola
Amato Neto cols.	1962	São Paulo	Várias	072	02	2,8	icterohaemorrhagiae
Castro-Corrêa	1962	V. Cariri-Ceará	Várias	276	06	2,2	icterohaemorrhagiae
Meira - S. Rosa	1963	São Paulo	Detentos	293	03	1,3	icterohaemorrhagiae, hyos, saxkoebing
Nohmi	1964	B. HorizonteMG	Trabalhador esgoto	203	03	1,9	canícola, grippotyphosa, icterohaemorrhagiae

Continua

TABELA V (Continuação)

S. Rosa e cols.	1956	Araraquara SP	Lavradores	1217	66	5,4	icterohaemorrhagiae(18), sejroe(3), grippotyphosa(9), pomona(11), canfcicola(25)
Costa	1966	Porto Alegre	Trabalhador esgôto		06		wolffii, australis, sentot, icterohaemorrhagiae
Corrêa	1966	São Paulo	Várias	150	06	4,0	wolffii
Azevedo-Corrêa	1966	Capibariba RS	Enchentes	160	150	100	icterohaemorrhagiae(170), pomona(3), andamana(2), australis(5)
Castro e cols.	1966	São Paulo	Magarefes	372	12	03,4	icterohaemorrhagiae, canfcicola, pomona, hyos
Corrêa e cols.	1966	São Paulo	Coletores lixo	403	12	2,9	icterohaemorrhagiae(10), wolffii(1), bata viae e sejroe(1)
Saburê e cols.	1967	São Paulo	Trabalhador ca naviais	436	04	0,9	javanica(1), andamana(1), saxkoebino(1), icterohaemorrhagiae(1)
Gomes e cols.	1968	São Paulo	Trabalhador esgôto e várias	342	04	1,0	icterohaemorrhagiae(3), sentot(1)
S. Rosa e cols.	1968	São Paulo	Lixeiro	317	31	9,7	icterohaemorrhagiae(5), poi(8), andamana(5) grippotyphosa(4), canfcicola(2), hyos(2), saxkoebing(1), australis(1), wolffii(1)

exames feitos em Roma, pela equipe de Badudiere — (28,3%) e outros realizados no Brasil — Veronesi (3,8%), Edelweiss (2,3), Nohmi (1,9) o que parece demonstrar possível falha de técnica (fig. 3 e Tab. V).

Este comentário parece-nos coerente vez que qualitativamente as análises entre os achados dos resultados das anti-aglutininas encontradas nos homens, que lidam com o gado, coincidem com os sorotipos isolados ou determinados nos rebanhos da mesma área (Castro e cols. 1966).

Fisiopatologia da Leptospirose

Sabe-se que a ação patogênica da leptospira icterohaemorrhagiae evidenciadas clinicamente de maneira tão exuberante, na forma grave da doença, através da sua rica sintomatologia e dos achados laboratoriais, não se traduz em achados histológicos compatíveis, quando estudados de maneira clássica e são relativamente muito escassos, principalmente, durante os primeiros dias da doença.

Em face disto, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por aquela sintomatologia: icterícia, insuficiência renal, fenômenos hemorrágicos, manifestações cardíacas, pulmonares e nervosas permaneceram por muito tempo até certo ponto, obscuras. Todavia, o caráter sistêmico da doença e o comprometimento difuso dos vasos lhe confere o aspecto de uma pan-capilarite, cuja causa, em primeira instância, seria a leptospira.

Para justificar a pobreza do quadro anátomo-patológico face à magnitude dos distúrbios funcionais, a idéia da interferência de uma toxina ou toxinas se impôs.

Muito embora o isolamento da pretensa toxina(s) não tenha sido feito, numerosos trabalhos neste sentido têm trazido alguns conhecimentos sobre o assunto.

Trabalhos antigos, como os de Fukushima e Hosoya (1926), de Higushi (1931) descreveram a presença, em lisados de cultura de *L. icterohaemorrhagiae*, de materiais tóxicos para cobaia; êsses achados não foram confirmados pelas observações de Stavitsky (1945), Petti (1956) e Arian e cols (1964).

Imamura e cols. (1957) referiram-se ao encontro de uma substância termo-estável no fluido sobrenadante de *L. icterohaemorrhagiae* rôtas por ultra som que causava a necrose da pele, quando injetado intradermicamente em animais.

Trabalhos de Gsell, Smith e Van Thine, entre outros, incriminaram hemolisinas na patogenia da icterícia na doença de Weil, embora nenhum estudo clínico ou experimental tenha mostrado significativa hemoglobinúria nestas condições. Por outro lado, as pesquisas de Alexandre e cols., Russel, Kemenes e Bauer e cols. foram negativas em relação ao encontro de hemolisinas produzidas por várias cê-

pas de *L. icterohaemorrhagiae* ainda que, os demonstrassem na *L. pomona*.

Arean e cols. que mais recentemente vêm se dedicando ao estudo sobre a fisiopatologia da doença, demonstraram que não havia toxina solúvel no sobrenadante da leptospira rôtas por ultra-som (Imamura) e que o efeito patogênico se devia a suspensão de partículas de leptospira, pois quando o extrato era centrifugado a rotação suficiente (entre 20.000 e 30.000g) perdia sua ação patogênica.

Este mesmo autor e cols. empregando técnicas de isolamento de endotoxinas, usadas com sucesso para bactérias Gram-negativas não obtiveram nenhum produto ativo de *L. icterohaemorrhagiae*. Grande quantidade deste material inoculado em cobaias ou camundongos deram sempre resultados negativos, apesar de sensibilizarem os animais com B.C.G. ou especificamente com leptospiras.

Estes achados levaram antes a presunção de que as leptospiras (*L. icterohaemorrhagiae*) não possuem nenhuma endotoxina, ou se as possuem elas são extremamente lábeis e são destruídas pelos agentes químicos usados em sua extração.

Embora sem poderem provar a existência de uma endotoxina na *L. icterohaemorrhagiae*, neste mesmo trabalho, os autores fizeram experiências que sugerem a existência de toxina(s) nesses microorganismos, capazes de explicar seu mecanismo de ação patogênica. Foi observado que somente extratos de órgãos de animais mortos no início da febre eram ativos e capazes de causar a morte em alta percentagem de animais inoculados. O desenvolvimento de hipertermia, diarreia e choque precedendo a morte, a congestão difusa das vísceras, focos necróticos na mucosa intestinal, são similares aos achados descritos em animais pelas endotoxinas de bactérias Gram-negativas.

A injeção de extratos de órgãos de animais sadios ou de animais mortos tardiamente, após a febre, quando o máximo de leptospiras se encontra nos tecidos, foram negativos: não produziram alteração nos animais inoculados.

Estes experimentos somados ao feitiço clínico da doença parecem consubstanciar a presunção de que o "primu-movens" na fisiopatologia da leptospirose é uma toxina ou toxinas.

Aliás, parece também confirmar esta asserção os dados anatomo-patológicos, quando analisados comparativamente os achados de microscopia de luz e o de ultra-estrutura relacionando-os ao estudo histoquímico e bioquímico de natureza enzimática.

Por outro lado, recentes investigações têm mostrado que grande parte de lesões parenquimatosas vistas no fígado e rins de animais com infecção por leptospiras é o resultado de distúrbios hemodinâmicos que causam hipoxia tissular e morte celular.

A semelhança das lesões encontradas nos rins dos pacientes com doenças de Weil e aquêles observados em animais com casos fatais de necrose hipoxica, síndrome de nefrose distal, (choque traumá-

tico, transfusão incompatível de sangue), sugere que o mecanismo que atua em ambas as condições sejam similares. Austori e cols. demonstraram na leptospirose humana uma marcada diminuição do fluxo sanguíneo renal. Estes resultados têm sido completados por outros autores, Arean e cols. pelo estudo histoquímico em animais infestados experimentalmente.

Sabe-se, desde os estudos anatomo-patológicos iniciais, da pobreza de seus aspectos, em relação à magnitude dos fenômenos funcionais de insuficiência, principalmente renal.

Tanto do ponto de vista de observação de necrópsias humanas, como de animais de experimentação, observa-se que nos primeiros dias da doença não se encontram quaisquer lesões, que justifiquem plenamente os distúrbios funcionais. Em cobaias, estudos histoquímicos e de ultra-estrutura não evidenciaram, nos quatro primeiros dias da doença, qualquer alteração no fígado e rins desses animais. Todavia, em ambos, no homem e nos animais de experimentação, são precoces as alterações difusas dos capilares, a presença de hemorragia, a congestão, que se acentua progressivamente e que se instala em 48 ou 72 horas de doença.

O possível mecanismo desta hemorragia parece estar relacionado à própria lesão capilar, vez que a diminuição de protombina por lesão hepática, se presente, é mais tardia e a sua correção pelo emprêgo de vitamina K não suprime a hemorragia.

A lesão capilar, em si, é causada pela leptospira (toxina) por mecanismo íntimo desconhecido.

A partir daí, sem uma continuidade escalonada, antes abruptamente, vê-se a instalação disseminada e difusa, em todos os órgãos de lesões multifocais, compatíveis por similares, com lesões por anoxia.

Seria então a anoxia a causa de tôdas as alterações na leptospirose. Embora, considerando-as como um denominador comum responsável por tôdas as lesões e distúrbios funcionais da doença de Weil, é melhor discutir a sintomatologia separadamente, dada as concausas que se superpõem, aqui e ali, como fatores acessórios, ainda que, obviamente oriundos da primitiva anoxia, na patogenia da doença.

A Anoxia, em si, ao que parece, depende de vários fatores:

a) **Anoxia Celular metabólica:** por ação direta da toxina(s) leptospírica sobre a célula, bloqueando seu mecanismo enzimático oxidativo, traduzido por depleção mitocondrial, diminuição das áreas de atividade de desidrogenase succínica (experimentalmente a mais precoce) até o 3.º dia, depois da glutâmica, isocítrica, glucose-6-fosfatase e menos para málica.

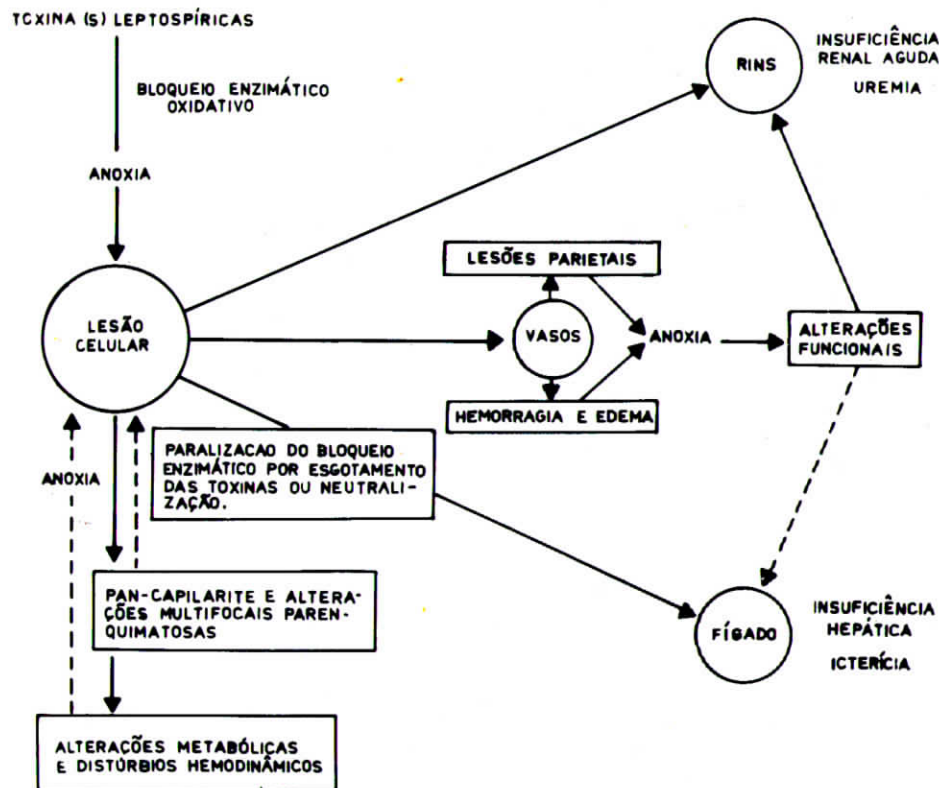
b) **Lesão das células das paredes capilares:** provavelmente pelo mesmo mecanismo, que condiciona congestão, edema e hemorra-

gia, além de dilatação capilar, todos esses fatores levando a anoxia secundária.

c) **Edema reacional:** por lesão capilar mais infiltração leucolinoplasmocitária reacional de SRE.

d) **Hemodinâmico:** traduzido pela hipotensão e hipovolemia, diminuição da pressão de filtração, conseqüente, de início a vasodilatação e permanente escape de líquidos (aumento da permeabilidade capilar) e logo metabólica pela intoxicação endógena da retenção nitrogenada.

Baseando nesses fatores poderíamos assim esquematizar o desenvolvimento das alterações fisiopatológicas da leptospirose (Fig. 4).



A ação da toxina(s) leptospírica se faria sentir, inicialmente, de maneira difusa e intensa nos primeiros dias, na fase de leptospirose ao nível das paredes dos vasos, dando a pan-capilarite, características da doença, nesta ocasião e de passagem seriam lesadas algumas células ao nível do parênquima hepático, pâncreas, músculos, etc., em seguida esta ação se faria sentir primordialmente ao nível dos rins onde as leptospirosas se concentram, e aí atuariam por mais tempo.

Logo, por mecanismo desconhecido, (bloqueio de neutralização pelo organismo, ou esgotamento das toxinas leptospíricas) cessaria a ação da(s) toxina(s), desenvolvendo-se todos os distúrbios funcionais, por conta das alterações que se processariam durante o período verdadeiramente toxêmico, somado depois as alterações provocadas pela anoxia secundária às lesões iniciais; sua magnitude dependeria destas lesões iniciais, as quais teoricamente, poder-se-á admitir, estariam na dependência da quantidade de leptospirosas inicialmente existentes, (inóculo), da sua virulência e da imunidade inata, ou resistência do hospedeiro.

Isto explicaria a evolução natural dos casos de leptospirose, em tôdas as suas gradações, desde os casos benignos que passam como um processo infeccioso, de tipo gripal, frusto, com algumas dores musculares, cefaléia, náuseas, até os casos mais graves com intensa icterícia, hemorragias e insuficiência renal.

Apoiado neste raciocínio, exporemos o que ao nosso ver parece se passar em casos graves da doença, as prováveis conotações de sintomatologia às alterações orgânicas e funcionais.

Na fase inicial da doença, a ação da toxina se faz sentir sobre os capilares e coincidem com os fenômenos gerais do quadro infeccioso agudo, aparece então a febre, a congestão vascular, as dores musculares, náuseas, vômitos, fenômenos hemorrágicos, às vezes tosse e escarros hemoptóicos. Do ponto de vista laboratorial é comum a leucocitose e o perfil eletroforético do soro mostra aumento de alfa 2.

Ainda nesta fase que corresponde ao período inicial da leptospirose se daria a ação da toxina que atuaria sobre as células. Ao nível dos rins nós teremos predominância das lesões das células epiteliais dos túbulos contorneados proximais e distais, caracterizado inicialmente por diminuição da atividade enzimática, evidenciado histoquimicamente, logo, por lesões degenerativas do tipo hipóxico, no interstício as lesões capilares produzem congestão e sufusões hemorrágicas a que se soma infiltrado leucolinoplasmocítico; também os glomerulos virão a sofrer, nêles observa-se congestão, espessamento de cápsula de Bouwmann, entumescimento da membrana dos capilares glomerulares.

Estas lesões tubulares multifocais, às vezes extensas e lesões glomerulares são responsáveis pelo aparecimento do quadro de insuficiência renal, de instalação aguda, no decurso da doença e que se traduz pela oligúria, com a conseqüente retenção nitrogenada, aumento das taxas de uréia e creatinina no sangue e grave comprometimento das provas de função renal. A par dessas lesões, contribui para a insuficiência renal, sem dúvida, as alterações hemodinâmicas: hipotensão e hipovolemia incrementadas pela permeabilidade aumentada e vaso dilatação, que ao nível dos rins é uma concausa que se soma como fator de anoxia local. Isto foi demonstrado por Austori e Cora em estudo funcional dos rins em pacientes com doença de Weil. Eles

observaram que nas formas menos severas da doença o índice de filtração glomerular é mantido enquanto a atividade tubular, medida pela excreção do p-amino-hipurato (P.A.H.) é marcadamente reduzida.

Em conseqüência, a maior parte de uréa filtrada pelo glomérulo é absorvida nos locais de lesões epiteliais dos túbulos.

Em pacientes com formas mais graves da doença, a depuração do p-amino-hipurato torna-se negligenciável ou ausente, enquanto que o índice de filtração glomerular diminui intensamente, levando a oligúria ou anúria. Conclui-se que nas formas graves da doença de Weil a azotemia é causada não somente pela reabsorção ou filtração da urea em locais de lesão tubular, mas também resulta da diminuição da filtração glomerular. Caracteristicamente a recuperação funcional do órgão se dá, inicialmente, pela função glomerular e depois, e muito mais lentamente, pela recuperação tubular.

Ao nível do fígado, a ação da anoxia se faz sentir menos intensamente, de regra. Provavelmente afora a atividade difusa da toxina leptospírica que atuou no período de leptospiremia inicial, responsável pelas lesões celulares, evidenciáveis, principalmente, pela microscopia eletrônica e pela histoquímica: tal a depleção das mitocôndrias, as lesões mitocôndriais, as lesões do polo sinusoidal e microvilosidades, ao lado da célula normais e o encontro da diminuição da atividade enzimática, observa-se alterações reacionais, como hiperplasia de células de Kupffer com deposição de grânulos de hemossiderina e pequenos focos esparsos de necrose. A microscopia de luz domina o quadro histológico a dissociação do trabeculado hepático, com separação das células. Vê-se ainda, antecedendo este quadro, a presença de exudato serosanguinolento no espaço de Disse, aumento de mitose e sinais discretos de colestase.

Este é o substrato anatômico das alterações funcionais hepáticas ocorrentes na doença de Weil, em que domina o quadro a alteração do metabolismo da bilirubina, responsável pela icterícia.

Discute-se muito o mecanismo íntimo desta icterícia, tendo sido sugerido que a hiperbilirubinemia se devesse a hiperhemólise, seja por lesão direta das hemácias, pela hemolisina leptospírica ou secundária a hiperatividade do sistema retículo-endotelial. Quanto à primeira hipótese, ela se mostrou inconsistente pela incapacidade de se demonstrar no sorotipo icterohaemorrhagiae, ao contrário de outros, a presença de hemolisinas. Quanto à segunda hipótese, também lhe falta apoio. Embora se observe eritrofagismo acentuado e discreta deposição de grânulos de hemossiderina ao nível das células de Kupffer, elas não são de monta a explicar por este mecanismo a icterícia.

Por outro lado não existe correlação entre a icterícia e a anemia presentes, não há reticulocitose evidente nem hemoglobinúria, os valores de urobilinogênio fecal nunca se elevam. Tudo indica que o componente hemolítico existente é baixo.

Atualmente a maioria dos autores aceita a natureza hepatocelular da icterícia, ainda que seja difícil explicar seu mecanismo. Ao que tudo parece indicar as lesões das células hepáticas pela toxina leptospírica, pela anoxia devida a vascularite, poderia perturbar o mecanismo de captação e conjugação da bilirubina, o que justificaria grande parte do seu aumento no sangue.

Além disto, as lesões dos canalículos biliares explicariam o componente de colestase.

Quanto às outras possíveis alterações hepáticas, evidenciadas pelas alterações das proteínas séricas e testes de labilidade positivos, elas seriam explicadas facilmente; a diminuição de excreção de bromosulfaleína, diminuição de esterificação do colesterol, anormalidades dos testes de galactose e ácido hipúrico, bem como as elevações das taxas de transaminases glutâmico-pirúvica e oxalacética (T.G.P. e T.G.O), são compatíveis com as lesões histológicas encontradas.

Chama a atenção a coincidência de lesões necróticas mínimas em correspondência ao discreto aumento de transaminases no soro. Estes achados somados aos encontrados em trabalhos experimentais, nos quais se demonstram intensa diminuição da atividade enzimática parece indicar que as lesões fundamentais ocorrem a nível subcelular, na maioria das vezes, por interferência no mecanismo enzimático vital das células.

Todas as outras alterações, como as cardíacas, as pulmonares, as dores musculares, as nervosas podem ser explicadas quer pela vascularite, (hemorragia e aumento de permeabilidade vascular) quer pelas alterações metabólicas secundárias ao grande síndrome que domina o quadro clínico da doença de Weil — a insuficiência renal.