

Abril, 2006 Ano 3 Número 28

■ Leptospirose, avaliação de fatores prognósticos da doença, município de São Paulo, 2005

Leptospirosis, evaluation of disease prognosis factors, city of São Paulo, 2005

Ana Freitas Ribeiro

Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar alguns fatores clínicos e laboratoriais para o prognóstico de leptospirose no município de São Paulo, em 2005. Os dados foram obtidos a partir do banco do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), da Divisão de Zoonoses, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. A análise mostrou uma associação significativa entre o óbito e a presença de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e manifestações hemorrágicas, não apresentando relação com o aparecimento de meningite. As alterações nos exames bioquímicos sanguíneos significativos para óbito por leptospirose foram: uréia > 50 mg/dL, creatinina >1,3 mg/dL e contagem de plaquetas inferior a 100.000 mm³. Não houve associação com o nível de potássio, bem como sintomas comuns da leptospirose, como febre, cefaléia, mialgia, exceto a icterícia. As limitações do estudo foram, dentre outras, as dificuldades de informações das variáveis no banco de dados e a falta de uniformidade na coleta e na entrada de dados no banco. Entretanto, alguns resultados encontrados reforçam dados da literatura, o que torna importante a utilização do banco do Sinan para estudos clínico-epidemiológicos. Há necessidade de pesquisas mais aprofundadas sobre avaliação de prognóstico em doenças infecciosas agudas, bem como o aprimoramento de sua metodologia científica. É importante a identificação de pacientes com risco aumentado de pior prognóstico, uma vez que a instituição do tratamento precoce e adequado pode evitar óbitos desnecessários em indivíduos jovens. Devemos, também, lembrar das medidas de prevenção e controle para evitar o contato da população com a urina de animais infectados, reduzindo assim a incidência da doença na população.

Palavras-chave: leptospirose; epidemiologia; prognóstico.

Abstract

This paper intends to evaluate some clinical and laboratorial factors for leptospirosis prognosis in the city of São Paulo, in 2005. Data was obtained from the databank of the National System for Reportable Hazards (SINAN), of the Zoonosis Division of the Epidemiologica Surveillance Center “Prof. Alexandre Vranjac”. Analysis showed a significant association between death and the presence of respiratory distress, cardiac insufficiency, kidney failure and hemorrhagic episodes, and did not show relationship to the onset of meningitis. Significant alterations on blood biochemical exams for deaths resulting from leptospirosis were: urea > 50 mg/dL, creatinin >1,3 mg/dL and plaque counting below 100.000 mm³. There was no association with potassium levels, as well as with common leptospirosis symptoms, such as fever, headaches, mialgia, except ictericious forms. Limitations of the study were, among others, the difficulties to find information in the databank and the lack of uniform criteria for data collection and input. However, some of the results found

reinforce data from the literature, what renders importance to the usage of the databank of Sinan for clinical-epidemiological studies. There is the need for further and more detailed research on prognosis evaluation for acute infectious diseases as well as the perfecting of the scientific methodology. It is important to identify patients on higher risk for the worse prognosis, since the institution of early and adequate treatment can avoid unnecessary deaths of young people. We must also remember preventive and control measures to avoid contact of the population with the urine of infected animals, therefore reducing the incidence of the disease.

Key-words: leptospirosis, epidemiology and prognosis.

Introdução

A leptospirose é uma zoonose emergindo como uma importante doença infecciosa mundial, nas últimas décadas. A doença atinge, principalmente, as regiões tropicais, mas também há ocorrência de casos em países de clima temperado e os industrializados – geralmente estes casos estão vinculados à história de viagens.¹

A doença é causada por uma leptospira, espiroqueta da família *leptospiraceae*, com dois gêneros: *Leptospira* e *Leptonema*. Recentemente, o gênero *Leptospira* foi dividido em 17 espécies, baseado na classificação molecular (DNA), espécies patogênicas e saprófitas^{1,2}. As espécies patogênicas são: *L. interrogans*, *L. alexanderi*, *L. fainei*, *L. inadai*, *L. kirschneri*, *L. meyeri*, *L. borgetersenii*, *L. Weilli*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *Genomospecie 1*, *Genomospecie 4*, *Genomospecie 5*. Os sorovares da *L. interrogans* são: *australis*, *bratislava*, *bataviae*, *canicola*, *hebdomadis*, *icterohaemorrhagiae*, *copenhageni*, *lai*, *pomona*, *pyrogenes*, *hardjo*, e estes divididos em sorogrupos.

Os animais são os reservatórios essenciais para a persistência da doença, e o homem é um hospedeiro acidental. A manutenção da doença é garantida pela eliminação do microrganismo na urina dos animais infectados. Diversos animais podem estar envolvidos na transmissão da doença, sendo os ratos, as ratazanas e os camundongos seus principais reservatórios. Outros animais podem também transmitir a doença, como o gado, o porco, o carneiro, o marsupial e o morcego, entre outros. Cada sorovar tem o seu hospedeiro favorito; como exemplo, o rato é o reservatório dos sorovares *icterohaemorrhagiae* e *copenhageni*. A infecção no animal pode ser assintomática e a eliminação do agente pode durar o resto da vida¹.

A infecção humana pode ocorrer pelo contato direto com a urina de animal infectado ou indireto, pela exposição com água e solo contaminados. A penetração do agente acontece a partir do contato da pele lesada ou das mucosas (boca, nariz e olhos) com água e solo contaminados, ou urina de animal infectado.

As enchentes e as condições sanitárias inadequadas favorecem o contato do homem com a urina de animais infectados, aumentando assim o risco de desenvolvimento da doença. Alguns profissionais têm risco aumentado de transmissão da leptospirose, tais como: trabalhadores da limpeza de esgotos, da construção civil, pescadores, tratadores de animais, catadores de lixo, veterinários e bombeiros, entre outros.

Brasil

A leptospirose é doença de notificação compulsória no Brasil, desde 1985, com 53.444 casos confirmados no período de 1985 a 2003 (dados preliminares, neste último ano). A média anual de casos da doença é de 2.813, com um coeficiente de incidência variando de 1,14, em 1993, a 3,55 por 100.000 habitantes, em 1996^{15,16,3,4}. Estas taxas são superiores às de países de clima temperado, cujos coeficientes variam de 0,05 a 0,5 por 100.000, como nos Estados Unidos, Suíça e França⁵.

Em 2002, os estados com os maiores coeficientes de incidência foram: Rio Grande do Sul (3,90 por 100.000 hab.), Pernambuco (3,34), Alagoas (2,74), Pará (2,49), Paraná (2,34), Amapá (2,32), Santa Catarina (1,92) e São Paulo (1,34). No Brasil, neste ano, o coeficiente foi de 1,31 por 100.000 habitantes^{3,4}.

As variações na incidência da doença podem ser explicadas por um conjunto de fatores: índices pluviométricos, desigualdades sociais e diversidade geográfica. O acesso diferenciado aos serviços de saúde e a dificuldade para detecção de casos pelo sistema de vigilância epidemiológica são fatores importantes, quando analisamos os dados deste sistema. Vale ressaltar, ainda, que a doença se manifesta de diversas formas, desde uma infecção subclínica ou doença febril indeterminada até formas ictericas, renais e hemorrágicas, estas últimas potencialmente fatais¹.

Entre os anos de 1985 a 2003, o número de óbitos registrados no Brasil foi de 5.863, com média anual de 309 óbitos, segundo o sistema de vigilância epidemiológica. A letalidade variou de 6,60%, em 1996, até 20,7%, em 1987. O índice inferior detectado em 1996 coincide com o ano de maior incidência (3,55/100.000 habitantes)^{3,4}.

Em 2000, durante epidemia de leptospirose em Salvador, estudo caso-controle investigou fatores de risco para o desenvolvimento de leptospirose. A incidência observada foi de 6,8 por 100.000 habitantes. A definição de caso incluía presença de sufusão conjuntival, icterícia e insuficiência renal, bem com a confirmação sorológica. Foram identificados 157 pacientes com suspeita clínica no hospital, dos quais 101 confirmados sorologicamente (64%), com letalidade de 8%. Do total de casos confirmados (101), 83 foram selecionados, sendo 66 casos localizados na residência. Os controles foram selecionados entre os vizinhos dos casos, pareados por idade, sexo e local de residência. Foram entrevistadas 132 pessoas, utilizando formulário próprio contendo as seguintes informações: características da residência, reservatório e atividades profissionais. Os fatores de risco independentes relacionados, a partir do modelo de regressão condicional, foram: esgoto a céu aberto próximo da residência, presença de ratos no peridomicílio e exposição ocupacional a enchentes e esgoto⁶.

Em São Paulo o número médio anual de casos confirmados foi de 604, no período de 1986 a 2004, com coeficiente de incidência variando de 0,84, em 1986, a 2,84 por 100.000 habitantes, em 1995. A média anual de óbitos no Estado foi de 79, com letalidade variando de 9,54, em 1995, a 17,73, em 2002⁷.

Estudo com base em dados laboratoriais, realizado no Estado de São Paulo, identificou 9.335 casos confirmados e presumíveis de leptospirose, no período de 1969 a 1997. Os casos concentravam-se em adultos de 20 a 39 anos (32,4%) e em indivíduos do sexo masculino (87%). Em consequência do aumento nos índices pluviométricos nos anos de 1991 e 1996, houve aumento da incidência de leptospirose. Os principais sorogrupos encontrados foram *Icterohaemorrhagiae* (54,8%) e *Autumnalis* (5,58)⁸.

No período de 1986 a 2003, o município de São Paulo registrou uma média de 263 casos confirmados de leptospirose, de 1986 a 2004, com coeficiente de incidência variando de 1,0, em 1986, até 4,56 casos por 100.000 habitantes, em 1995. A proporção de casos da doença quando comparados com o total de casos do Estado variou de 36,62%, em 2001, a 58,27%, em 1991. A gravidade da doença expressa pela letalidade é variável no período estudado, com índice de 7,64%, em 1995, até 17,96 %, em 2002⁷.

Aspectos clínicos

A leptospirose se manifesta inicialmente com sintomas clínicos inespecíficos, caracterizados por febre, calafrio, cefaléia e mialgia. Duas formas clássicas são descritas: a forma anictérica, com sinais e sintomas moderados, raramente associados com gravidade, e a forma icterica (Síndrome de Weil), como manifestações múltiplas, tais como icterícia, insuficiência renal e hemorragia^{9,1}. A Síndrome de Weil pode se apresentar após a 1ª ou a 2ª fase da doença, ou mesmo isoladamente, como doença de gravidade progressiva; sua letalidade varia de 5% a 15%⁶.

A leptospirose também é descrita como doença bifásica, com apresentação inicial de febre súbita e intensa bacteremia. A resolução dos sintomas coincide com a produção de anticorpos, bem como a eliminação de espiroqueta pela urina. Entretanto, a febre reaparece 3 a 4 dias após a remissão dos sintomas, podendo este

quadro não diferir de outras doenças infecciosas. Nesta fase, podem aparecer sintomas neurológicos, com aumento de celularidade no líquido (10-1000 leucócitos/ μ L)^{6,10}. Alguns pacientes apresentam quadro assintomático, como evidenciado em inquérito sorológico realizado em Nicarágua, onde apenas 15% (25/85) dos indivíduos com sorologias positivas (IgM) relataram história prévia de febre nos dois últimos meses¹¹.

Estudo de prognóstico

Estudos de prognóstico têm sido utilizados extensamente na literatura de oncologia. E podem ser classificados em três grupos¹²:

1. Estudos exploratórios iniciais, que comumente examinam associações de fatores com diagnóstico e características da doença ou desenvolvimento de ensaios reprodutíveis.
2. Estudos para determinar se fatores prognósticos podem identificar pacientes com alto ou baixo risco de progressão da doença ou óbito.
3. Estudos para avaliar os benefícios de uma terapia.

Os estudos avaliando prognóstico em doenças infecciosas são pouco desenvolvidos. Entretanto, algumas pesquisas foram realizadas para analisar prognóstico de leptospirose, com resultados nem sempre concordantes. Em Salvador, estudo identificou 326 casos confirmados, 193 por critério laboratorial e 60 casos prováveis, com base na busca ativa de base hospitalar. As manifestações clínicas descritas foram icterícia (91%), oligúria (35%) e anemia severa (26%), com letalidade de 15%. Os fatores preditores independentes para óbito identificados foram alteração mental (OR 9,12 -IC 95% 4,28-20,3), idade superior a 36 anos (OR 4,38 - IC95% 1,98-10,3), insuficiência renal (OR 5,28 - IC95% 2,45-12,0) e insuficiência respiratória (OR 2,56 - IC95% 1,12-5,8)¹³.

Estudo de coorte realizado na Tailândia acompanhou 121 pacientes com sorologia positiva para leptospirose, dos quais 17 evoluíram para óbito (letalidade: 14%). Os fatores identificados para óbito, após o ajustamento de variáveis, foram hipotensão, oligúria, hipercalemia e alteração na ausculta pulmonar, com RR de 10,3 (IC 1,3-83,2), 8,8 (IC 2,4-31,8), 5,9 (IC 1,7-21) e 5,2 (1,4-19,9), respectivamente¹⁴.

Pesquisa realizada em 42 pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", com diagnóstico de leptospirose e insuficiência respiratória aguda, avaliou fatores associados à mortalidade. A letalidade observada foi de 55%. Após análise multivariada, o estudo revelou três variáveis associadas independentemente com a mortalidade, distúrbio hemodinâmico (OR 6,0, IC 95% 0,9-38,8), nível de creatinina sérica > 265,2 μ mol/L (OR 10,6, IC 95% 0,9-123,7) e nível de potássio > 4 mmol/L (OR 19,9, IC 95% 1,2-342,8)¹⁵.

Metodologia

Estudo descritivo utilizando variáveis clínicas e laboratoriais dos casos confirmados de leptospirose no município de São Paulo, notificados em 2005. Os casos confirmados pelos critérios laboratoriais e clínico-epidemiológicos, de acordo com definição da vigilância epidemiológica, foram analisados segundo variáveis clínicas e laboratoriais. Para avaliação de prognóstico utilizaram-se apenas os casos hospitalizados e com evolução conhecida. Os dados foram obtidos do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), banco de dados da Divisão de Zoonoses, do Centro de Vigilância Epidemiológico "Prof. Alexandre Vranjac", a partir das notificações e investigações epidemiológicas realizadas com impresso padronizado. O banco de dados foi analisado no programa EPIInfo versão 6.04.

Resultados

Para o ano de 2005, foram notificados 1.155 casos suspeitos de leptospirose, sendo 311 confirmados e 750 descartados, com 94 casos aguardando a finalização da investigação epidemiológica. Dos 311 casos confirmados, a distribuição por mês de sintomas mostra uma predominância nos meses com maior índice pluviométrico, janeiro a abril. A diminuição de casos ocorre a partir de março, atingindo os menores valores nos meses de julho a setembro, segundo mostra a Figura 1. A letalidade observada neste período foi de 11%, com 16,4% com evolução ignorada.

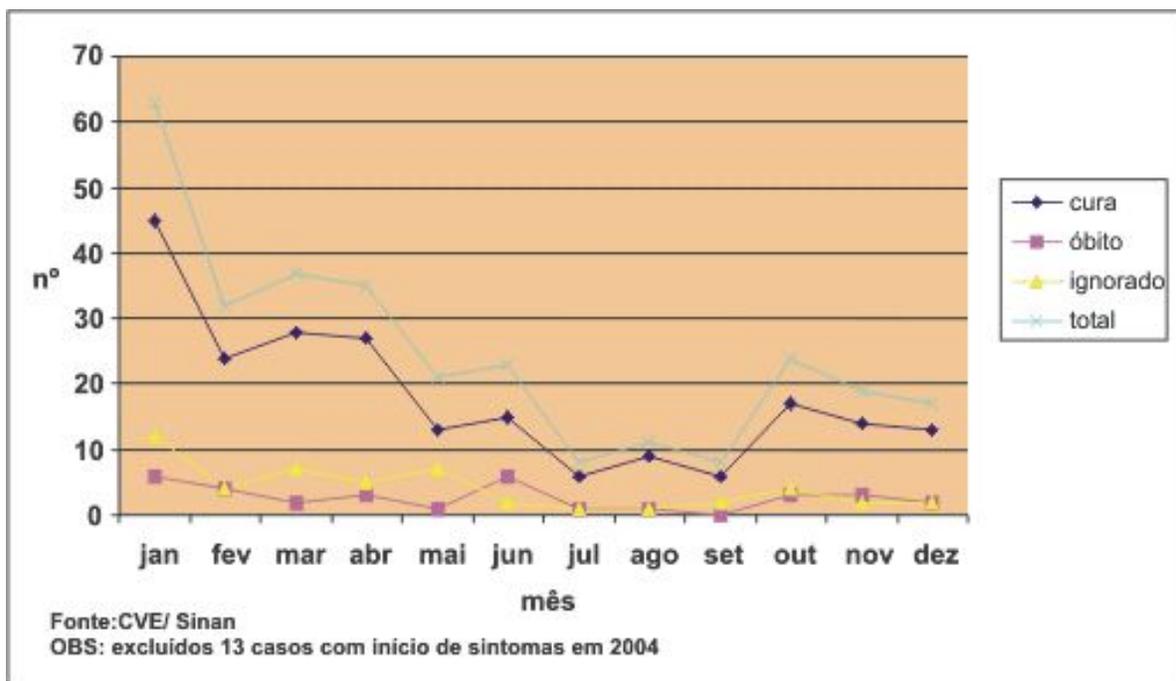


Figura 1. Casos confirmados de leptospirose, segundo evolução e mês de início de sintomas. Município de São Paulo, 2005.

Analisando os casos confirmados de leptospirose segundo a faixa etária, verificamos predominância para a de 20 a 40 anos, seguida pelos pacientes com mais de 40 anos. A letalidade é crescente nas faixas etárias superiores, com proporções de 7,1% (≤ 10 anos), 9,1% (10-|20 anos), 12,6% (20-|40) e 19,1% (≥ 40 anos); não houve associação estatística entre a idade e a gravidade da doença, expressa pela letalidade. A doença predomina no sexo masculino, geralmente relacionada à exposição ocupacional – a letalidade observada foi de 17,1% para o sexo feminino e 13,9% para o sexo masculino, como apresentado nas Figuras 2 e 3.

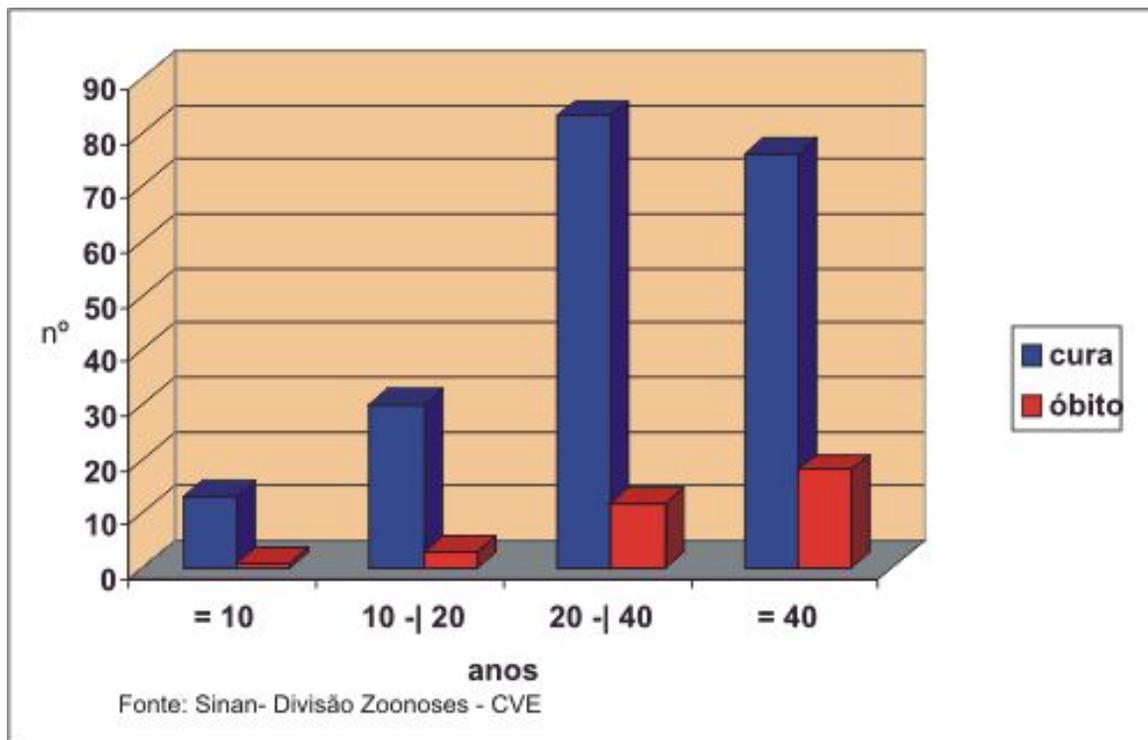


Figura 2. Número de casos confirmados de leptospirose, hospitalizados, segundo faixa etária (anos) e evolução. Município de São Paulo, 2005.

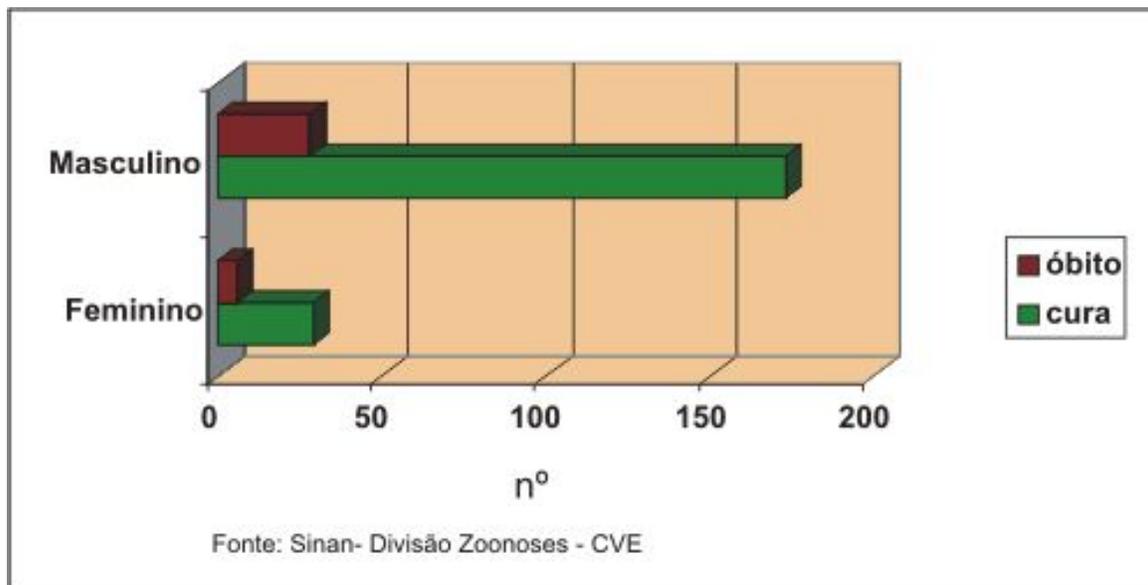


Figura 3. Número de casos confirmados de leptospirose, hospitalizados, segundo sexo e evolução. Município de São Paulo, 2005.

A avaliação de 236 casos confirmados de leptospirose, hospitalizados com evolução conhecida, segundo aspectos clínicos, mostrou associação estatística entre o óbito e presença de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, hemorragia e insuficiência renal, $p < 0.05$, como apresentado na Tabela 1. Estes achados são condizentes com a Síndrome de Weil, na qual o alto percentual de casos evolui para óbito. A icterícia foi importante achado nestes pacientes (74,4%), estando associada também com pior prognóstico ($p=0,006$). Os outros sintomas comuns à leptospirose, como febre (88,6%), mialgia (84,3%), cefaléia (64,8%) e vômito (69,9%), não apresentaram associação com o prognóstico da doença.

Tabela 1. Casos de leptospirose confirmados, hospitalizados, segundo aspectos clínicos e evolução. Município de São Paulo, 2005.

Clínica	cura	Óbito	Total	x ²	p
Com ins.resp	44	23	67		
Sem ins resp	145	8	153	32,6	0,000000
Total	189	31	220		
Com ins. card.	11	9	20		
Sem ins card.	178	20	198	16,28	0,000055
Total	189	29	218		
Com hemorragia	44	18	62		
Sem hemorragia	148	12	160	17,73	0,000025
total	192	30	222		
Com insuf. renal	90	29	119		
Sem insuf. renal	104	2	106	23,85	0,000001
Total	194	31	225		
Com meningite	10	1	11		
Sem meningite	177	27	204	0,00	0,950542
total	187	28	215		
Com icterícia	143	32	175		
Sem icterícia	54	2	56	7,32	0,000682
Total	197	34	231		

Fonte: Sinan – Divisão de Zoonoses – CVE

Excluídos os casos com informação ignorada para cada sinal ou sintoma clínico, 16 respiratório, 18 cardíaco, 14 hemorragia, 21 meningite, 11 renal, 5 icterícia.

As alterações bioquímicas laboratoriais são importantes para o prognóstico dos pacientes com leptospirose. Os achados laboratoriais presentes nas fichas de investigação epidemiológica apresentaram associação significativa entre o óbito, o nível de uréia no soro superior a 50 mEq/L, e os altos níveis de creatinina sangüínea, como mostram a Tabela 2. A insuficiência renal é uma complicação importante da doença; o diagnóstico e o tratamento precoce possibilitarão a redução da sua letalidade.

A hemorragia é uma complicação da leptospirose, sendo relativamente freqüente na Síndrome de Weil. As hemorragias podem variar de petéquias, equimoses a hemorragias maciças pulmonares, o que torna o prognóstico sombrio. A contagem diminuída das plaquetas, plaquetopenia, é um fenômeno importante na leptospirose. Dos casos estudados, 69,2% apresentaram contagem inferior a 100.000, representando fator de pior prognóstico (p=0,05). Na leptospirose, geralmente, o nível de potássio é normal ou reduzido, e mais raramente aumentado. Na análise dos casos com registro de potássio no banco de dados, 41,3 % apresentaram potássio reduzido, com nível inferior a 3,5 mEq/L, entretanto não associado ao óbito por leptospirose, segundo a Tabela 2.

Tabela 2. Casos de leptospirose confirmados, hospitalizados, segundo nível de uréia no soro (mg/dL), creatinina no soro (mg/dL), potássio no soro (mEq/L), contagem de plaquetas (por mm³) e evolução. Município de São Paulo 2005.

Laboratório	cura	óbito	Total	x ²	p
Uréia (mg/dL)					
10 a 50	50	0	50		
> 50	101	28	129	12,87	0,00335
Total	151	28	179		

Creatinina (mg/dL)	cura	óbito	total		
até 1,3	58	1	59		
> 1,3	94	25	119	11,81	0,00594
Total	152	26	178		
Plaquetas por mm³	cura	óbito	total		
até 100.000	79	20	99		
> 100.000	41	3	44	4,04	0,044
Total	120	23	143		
Potássio (mEq/L)	cura	óbito	total		
< 3,5	61	6	67		
3,5 a 5,1	72	15	87		
> 5,1	5	3	8		
Total	138	21	162	5,49	0,077

Fonte: Sinan – Divisão de Zoonoses – CVE

Excluídos 57 casos com valores aberrantes ou ignorados (uréia), 58 (creatinina), 93 (plaquetas) e 74 (potássio).

Discussão

O estudo foi realizado a partir do banco das notificações e investigações epidemiológicas dos casos de leptospirose, o Sinan. A principal limitação do estudo é a qualidade das informações de algumas variáveis, com número importante de campos ignorados ou com erro de preenchimento, principalmente nas informações laboratoriais bioquímicas. Há necessidade de revisão de alguns campos quanto à aceitabilidade do profissional para o seu preenchimento, bem como a padronização da entrada no banco, com o número de dígitos e o bloqueio de valores aberrantes. Entretanto, mesmo com todas estas dificuldades, a análise de informações clínicas e laboratoriais permitiu a confirmação de variáveis associadas ao óbito, como demonstrado em outros estudos epidemiológicos.

Estudo de base hospitalar, realizado em Salvador, demonstrou que a insuficiência respiratória e a insuficiência renal foram fatores preditores independente para o óbito por leptospirose, semelhante ao encontrado neste estudo^{24,12}. Pesquisa realizada na Tailândia, mostrou como fatores independentes para o óbito, a hipotensão, hipercalemia e alteração pulmonar^{25,13}. Outro estudo realizado em pacientes com insuficiência respiratória e leptospirose, atendidos no Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”, em São Paulo, verificou os seguintes fatores associados ao pior prognóstico: distúrbio hemodinâmico, nível alto de creatinina séria e a hipercalemia^{26,14}.

Conclusão

O estudo revelou associação do óbito por leptospirose com insuficiência respiratória, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, hemorragia e alterações laboratoriais, tais como: aumento sérico de creatinina e de uréia e redução da contagem de plaquetas. Há necessidade de estudo para avaliar as variáveis significantes nos modelos multivariados. O banco de dados do Sinan possibilita, também, avaliações de informações clínicas e laboratoriais, além dos dados epidemiológicos.

É importante assinalar a necessidade de confirmação dos resultados com estudos epidemiológicos analíticos, como coorte, com a possibilidade de padronização melhor da coleta dos exames, bem como do preenchimento das informações e entrada no banco de dados. Outro fator importante é o diagnóstico laboratorial, que, para os pacientes que evoluem rapidamente para óbito, pode não possibilitar o diagnóstico sorológico. Portanto, é preciso estimular o diagnóstico patológico, para que se obtenha uma melhor confirmação destes casos. A avaliação de prognóstico da leptospirose, doença endêmica em nosso meio e com gravidade importante, permite a detecção precoce dos casos pelos serviços de saúde e poderá direcionar o tratamento, permitindo assim a redução dos óbitos.

Referências bibliográficas

- 1- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN *et al.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Reviews. Lancet*, 3:757-771
- 2- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde — Guia de Vigilância Epidemiológica Leptospirose. Brasília: Vol II: 542-556, 2002
- 3- Castellanos, CBL, Suarez RG, Figueroa EG, Allen JLF, Peña JE De La. Risk factors and the prevalence of leptospirosis infection in a rural community of Chiapas, Mexico. *Epidemiol. Infect*; 131:1149-1156, 2003
- 4- Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Sistema de Vigilância Epidemiológica. Brasil [on line] 2004. Disponível em URL:
- 5- Meites E, Jay MT, Deresinski S, Shieh WJ, *et al.* Reemerging Leptospirosis, California. *Emerging Infectious Diseases*, 10(3):406-412, 2004
- 6- Ministério da Saúde – DATASUS – Sistema de Informação de Mortalidade. Brasil [on line] 2004. Disponível em URL:
- 7- Ministério da Saúde – DATASUS – Censo Demográfico – IBGE. Brasil [on line] 2004. Disponível em URL: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>
- 8- Centro de Vigilância Epidemiológica – Secretaria do Estado da Saúde São Paulo I [on line] 2004. Disponível em URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/Cve_lept.htm
- 9- Bovet, P, Yersin C, Merien F, Davis C, Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean). **International Journal of Epidemiology**, 28:583-590, 1999
- 10- Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton C, Sasaki DM. Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998: Epidemiologic Analysis of 353 laboratory-confirmed cases. **Am. J. Med Hyg**; 66(1):61-70, 2002
- 11- Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA *et al.* Asymptomatic infections and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. **Am. J. Trop. Hyg**; 63(5,6):249-254, 2000
- 12- Simon R & Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br. J. Cancer*, 69, 979-985, 1994
- 13- Ko, AI, Reis GM, Dourado CMR, Johnson WD *et al.* Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. **The Lancet**; 354: 820-825, 1999
- 14- Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. **Int. Journal of Infectious Diseases**; 6(1):52-59
- 15- Maroto, PCF, Nascimento CMR, Eluf JN, *et al.* Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical Infectious Disease, 29:1561-1563, 1999

Correspondência/Correspondence to:

Av. Dr. Arnaldo, 351 – sala 140

Cerqueira César – São Paulo/SP

CEP: 01246-902

E-mail:

Telefone: (011) 3066-8875



Bepa

Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135

São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825

e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

