

Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais

Severe forms of leptospirosis: clinical, demographic and environmental aspects

Everaldo Costa^{1,2}, Yara Aragão Costa¹, Antonio Alberto Lopes³, Edilson Sacramento^{1,2} e José Carlos Bina³

Resumo São descritas as características de 1.016 pacientes internados com leptospirose no Hospital Couto Maia, Salvador, BA, entre 1993 e 1997. Aumento na precipitação pluviométrica mostrou relação com aumento do número de internamentos no mês subsequente. Sexo masculino correspondeu a 81,1% (824/1.016); a média da idade foi 35,7 ± 15,4 anos. Quase 94% (778/829) dos 829 com informação sobre raça eram negros ou mulatos. Para idade igual ou superior a 18 anos, quase 93% não cursaram o segundo grau. A média do período de incubação foi estimado em 6,3 ± 3,9 dias. A duração dos sintomas foi em média 6,1 ± 2,4 dias. Episódios hemorrágicos corresponderam a 14,3% (145/1.016). A letalidade entre 1.009 pacientes não transferidos foi de 14,2% (143/1.009). Insuficiência renal foi a causa atribuída de morte em 76,2% (109/143). Os dados indicam que leptospirose é estreitamente relacionada com baixos níveis socioeconômicos e que aumento da precipitação pluviométrica precede surtos epidêmicos.

Palavras-chaves: Leptospirose. Formas graves. Clínica. Demografia.

Abstract Characteristics of 1,016 patients hospitalized with leptospirosis in the Hospital Couto Maia, Salvador, BA, Brazil, between 1993 and 1997 are described. Higher pluviometric precipitation was related to an increase in the number of hospitalizations during the following month. Males corresponded to 81.1% (824/1,016) of these; mean age was 35.7 ± 15.4 years. Almost 94% (778/829) of the 829 patients with information about race were black or mulatto (mixed race). For ages 18 years or above, almost 93% had not completed high school level. The mean incubation period was estimated as 6.3 ± 3.9 days. Average duration of symptoms was 6.1 ± 2.4 days. Hemorrhagic events corresponded to 14.3% (145/1,016). The case-fatality rate among 1,009 patients that were not transferred was 14.2% (143/1,009). Renal failure was the attributable cause of death in 76.2% (109/143). The data indicate that leptospirosis is closely related to lower socioeconomic levels, and that higher pluviometric precipitation antecedes the outbreaks.

Key-words: Leptospirosis. Severe forms. Clinical. Demography.

Após as primeiras descrições feitas por Landouzy em 1883 e Adolf Weil em 1886, apud Areal², a leptospirose tem sido cada vez mais diagnosticada em todo o mundo, seja de forma esporádica, endêmica ou em surtos epidêmicos^{1 3 6 9 20 21 24 28 30 33 34 40}. No Brasil, relato de casos ocorridos em área até recentemente considerada livre da doença foi reportado³². O agente etiológico é a *Leptospira interrogans*, microrganismo espiralado, dotado de grande motilidade, que é veiculado através da urina de animais infectados, sendo

os roedores, principalmente o *Rattus norvegicus*, os mais importantes transmissores ao homem^{14 16 19}. A leptospirose tem sido relacionada com atividades ocupacionais, recreacionais e com baixas condições de saneamento básico^{14 15 18 22 24}. No sentido de avaliar a situação da leptospirose em pacientes internados na cidade de Salvador, o presente trabalho utiliza a maior amostra até então relatada na literatura e descreve as características clínicas e demográficas da doença. Também é descrita a distribuição dos casos de acordo com o índice de precipitação pluviométrica.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados, retrospectivamente, os dados de 1.016 pacientes internados entre janeiro de 1993 e junho de 1997 no Hospital Couto Maia (HCMaia), integrante da rede de serviços públicos da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia e especializado em doenças infecciosas, constituindo-se em referência para todo o estado. A quase totalidade dos casos notificados de leptospirose na

cidade de Salvador são internados no referido hospital³³. Os índices de precipitação pluviométrica nesta cidade tomaram por base as medições feitas pelo 4º Distrito do Instituto Nacional de Meteorologia. Os pesquisadores que participaram da coleta e análise dos dados são todos médicos que trabalham ou já assistiram pacientes no HcMaia, tendo, portanto, experiência de vários anos com a leptospirose.

1. Hospital Couto Maia/ Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. 2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA. 3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Endereço para correspondência: Dr. Everaldo Costa. Hospital Couto Maia. R. Rio São Francisco 1, Monte Serrat 40425-060, Salvador, BA. Tel.: 55 71 316-9467

Recebido para publicação em 26/6/2000.

Os pacientes internados no HC Maia com suspeita de leptospirose são submetidos a uma rotina laboratorial que inclui: hemograma, dosagens séricas de bilirrubinas, aminotransferases, tempo de protrombina, uréia, creatinina, sódio, potássio, exame sumário de urina e macroaglutinação para leptospirose (este último realizado no Lacen (Laboratório Central de Saúde Pública Prof. Gonçalo Moniz). O diagnóstico da doença foi estabelecido quando, da análise dos dados clínicos e laboratoriais, se atingia pelo menos 26 pontos na escala de probabilidade proposta por Faine¹⁴.

A classificação racial em brancos, mulatos e negros obedeceu aos critérios de Krieger, modificados por Azevedo⁴.

O nível educacional foi classificado em cinco estágios: analfabeto, alfabetizado (apenas assina o nome), primeiro grau, segundo grau e superior. Profissões que não dependiam de aprendizado formal foram classificadas como de baixa qualificação a exemplo de gari e servente.

A análise dos dados foi predominantemente descritiva. Para as variáveis quantitativas foram utilizados: média, desvio-padrão (DP) e os percentis 25, 50 (mediana) e 75. As variáveis qualitativas foram descritas através das distribuições percentuais. Os dados foram analisados através do *software Statistical Package for Social Science (SPSS)*, versão 6.1, para Windows.

RESULTADOS

A relação temporal entre o número de internamentos por leptospirose e o índice de precipitação pluviométrica na cidade de Salvador pode ser verificada na Figura 1. A Tabela 1 mostra que dos 1.016 pacientes, 824 (81,1%)

eram do sexo masculino. A média DP da idade foi de 35,7 15,4 anos (mediana=34 anos). Entre 829 pacientes com informação sobre raça, 51 (6,2%) foram classificados como brancos, 579 (69,8%) como mulatos

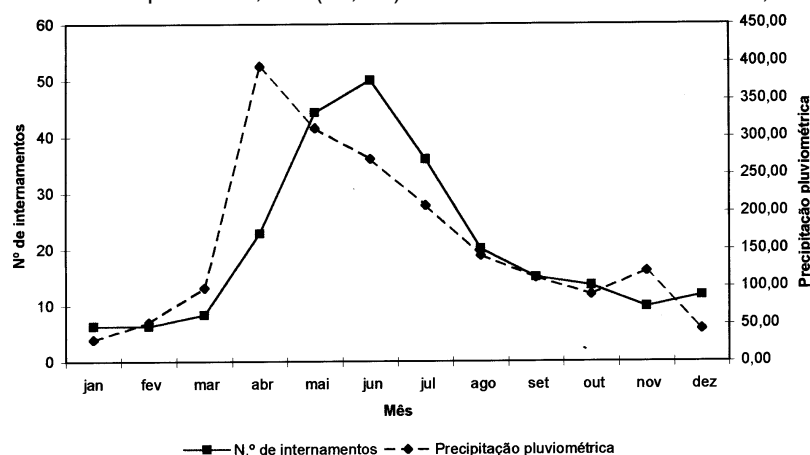


Figura 1 - Médias mensais de internamentos por leptospirose e da precipitação pluviométrica na cidade de Salvador-BA, no período entre janeiro/1993 a dezembro/1996.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas de pacientes com diagnóstico de leptospirose no HC Maia no período de janeiro/1993 a junho/1997.

Sexo masculino % (n/N)	81,1 (824/1.016)
Idade (ano)	
Média DP	35,7 15,4
Percentil 25	23
Percentil 50	34
Percentil 75	45
Raça (%)	
Brancos (n/N)	6,2 (51/829)
Mulatos (n/N)	69,8 (579/829)
Negros (n/N)	24,0 (199/829)
Nível educacional (≥18 anos)	
% Analfabeto/alfabetizado (n/N)	24,4 (170/697)
% Primeiro grau (n/N)	68,3 (476/697)
% Segundo grau (n/N)	7,2 (50/697)
% Nível superior (n/N)	0,1 (1/697)
Baixa qualificação profissional % (n/N)	59,1 (569/962)

e 199 (24%) como negros. Considerando apenas os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, 24,4% (170/697) eram analfabetos e alfabetizados; 92,7% dos pacientes (646/697) não haviam cursado o segundo grau. Apenas 1 doente tinha nível de instrução superior. Os pacientes exerciam ocupações de baixa qualificação em 59,1% dos casos (569/962).

A Tabela 2 resume o perfil clínico dos pacientes no momento da admissão hospitalar. Em 107 casos, os

dados de prontuário permitiram estimar a média DP do período de incubação (PI) em aproximadamente 6,5 3,9 dias (mediana=5 dias). A forma de instalação da doença foi classificada como abrupta em 98,5% dos casos (1.001/1.016). A duração dos sintomas antes da internação foi em média de 6,1 2,4 dias, mediana igual a 6,0 dias. Entre os 730 pacientes com informação sobre consumo de álcool, 60,1% (439/730) apresentavam história positiva. Dos pacientes com dados disponíveis,

Tabela 2 - Perfil clínico na admissão hospitalar de pacientes com diagnóstico de leptospirose no HCMAia no período de janeiro/1993 a junho/1997.

Período de incubação (dias)*	
média DP	6,5 3,9
percentil 25	3,0
percentil 50	5,0
percentil 75	8,0
% Início abrupto (n/N)	98,5 (1.001/1.016)
Duração dos sintomas (dias)	
média DP	6,1 2,4
percentil 25	5,0
percentil 50	6,0
percentil 75	8,0
% Superior a 4,0 dias (n/N)	75,9 (765/1.007)
% Consumo de álcool (n/N)	60,1 (439/730)
% Icterícia (n/N)	93,4 (940/1.006)
% Dispneia (n/N)	8,5 (86/1.016)
% de Pacientes com manifestações hemorrágicas (n/N)	
digestiva isolada	38
respiratória isolada	84
digestiva+respiratória	10
outras**	10
digestiva+outras	2
respiratória+outras	1
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	
média DP	107,6 22,2
percentil 25	90,0
percentil 50	110,0
percentil 75	120,0
% menor ou igual a 90 mm Hg (n/N)	26,2 (249/949)
Temperatura axilar (° C)	
média DP	37,2 0,9
percentil 25	36,5
percentil 50	37,0
percentil 75	37,8
% superior a 37° C (n/N)	44,9 (360/802)

*Utilizando informações de 107 pacientes

** Inclui petéquias, equimoses, hemorragia subconjuntival

icterícia foi observada em 93,4% (940/1.006). As seguintes manifestações hemorrágicas foram observadas: digestiva (hematêmese e/ou melena e/ou enterorragia): 38/1.016 (3,7%); respiratória (escarros hemoptóicos e/ou epistaxe): 84/1.016 (8,3%); digestiva e respiratória associadas: 10/1.016 (1,0%); outras formas (petéquias, equimoses, hemorragia subconjuntival): 10/1.016 (1,0%); digestiva mais outras

formas: 2/1.016 (0,2%); respiratória mais outras formas: 1/1.016 (0,1%). Dispneia foi observada em 8,5% dos casos (86/1.016). O nível de pressão arterial sistólica foi menor ou igual a 90mmHg no momento da admissão em 26,2% dos pacientes (249/949). Temperatura axilar superior a 37° C durante a admissão hospitalar foi observada em 44,9% dos casos (360/802), com média igual a 37,2 0,9° C.

Na Tabela 3, são apresentados os dados evolutivos dos pacientes. Penicilina foi usada por mais de 24 horas em 626 pacientes. Diálise peritoneal foi realizada em 244 casos. Sete (0,7%) pacientes foram transferidos para outros hospitais da cidade. Entre os 1.009 pacientes que permaneceram no hospital, 143 faleceram durante o internamento, correspondendo a

uma letalidade de 14,2% (143/1.009). Insuficiência renal aguda foi considerada a principal causa de óbito em 76,2% (N=109) dos 143 pacientes que evoluíram para êxito letal, seguida em ordem de frequência por hemorragia digestiva (9,8%, N=14), choque (5,6%, N=8), insuficiência respiratória (3,5%, N=5), outras causas (4,9%, N=7).

Tabela 3 - Dados evolutivos de pacientes com diagnóstico de leptospirose no HC Maia no período de janeiro/1993 a junho/1997.

% Uso de penicilina por mais de 24 h (n/N)	61,6 (626/1.016)
% Diálise peritoneal (n/N)	24,0 (244/1.016)
% Pacientes transferidos para outros hospitais	0,7 (7/1.016)
% Óbitos	4,2 (143/1.006)
% Principais causas de óbito (n/N):	
insuficiência renal aguda	76,2 (109/143)
hemorragia digestiva	9,8 (14/143)
choque	5,6 (8/143)
insuficiência respiratória	3,5 (5/143)
outras causas	4,9 (7/143)

DISCUSSÃO

Os dados deste estudo, conduzido em hospital de referência para doenças infecciosas na cidade de Salvador, BA, corroboram observações prévias^{9 28}, indicando que leptospirose está associada com baixo nível socioeconômico. Embora o estudo tenha se limitado aos pacientes internados, a evidência de que as formas ictéricas graves de leptospirose correspondem a um percentual entre 5 e 10% do total de casos¹⁵, permite estimar que mais de 10.000 pessoas apresentaram manifestações mais leves durante o período de janeiro de 1993 a junho de 1997, correspondente aos 54 meses desta pesquisa. De acordo com os dados, a frequência da leptospirose na cidade de Salvador sofre importante variação durante o ano, ocorrendo um nítido aumento com a elevação dos índices de precipitação pluviométrica. Os achados servem para reafirmar a importância dessa zoonose como problema de saúde pública susceptível de prevenção na cidade de Salvador, particularmente nas localidades mais pobres. Além do mais, uma estimativa da frequência de casos, desde as formas leves até as mais graves, ajuda na definição de probabilidade da doença em pacientes sintomáticos, permitindo intervenções mais precoces.

É importante notar que a amostra de pacientes com leptospirose utilizada no presente estudo é a maior já relatada entre os trabalhos que puderam ser localizados através do Medline e das listas de referências bibliográficas dos artigos consultados. Apesar do trabalho trazer contribuições adicionais para o entendimento da leptospirose, não se pode negar as limitações metodológicas. O caráter retrospectivo dificultou a localização das reações sorológicas, fato que favorece questionamentos quanto à acurácia do

diagnóstico de leptospirose e o sorovar infectante. No entanto, pesquisas realizadas no HC Maia por Caldas et al em 1978⁸ e Ko et al em 1999²⁵, identificaram o sorogrupo *icterohaemorrhagiae* como o mais freqüente nas formas graves da doença. O trabalho de Ko et al²⁵ inclusive identifica o sorovar *copenhageni* como responsável por 87% dos isolados em hemocultura. Também não se pode deixar de considerar o argumento de que alguns pacientes diagnosticados como portadores de leptospirose podem, de fato, ter doença por hantavírus¹². Em verdade, infecção por hantavírus tem sido investigada no HC Maia e reação sorológica positiva tem sido observada em pacientes internados com diagnóstico comprovado de diversas patologias. Nenhum caso apresentou doença sintomática que pudesse ser atribuída a este agente, sendo levantada a possibilidade de que a infecção ocorreu em idade precoce³⁸. De acordo com os dados, é pouco provável que doença por este agente seja suficientemente importante para influenciar os resultados do presente trabalho. É importante também observar que icterícia foi relatada em 93,4% (940/1.006) dos pacientes do presente estudo, dado este não citado na síndrome pulmonar por hantavírus^{17 23 29 35}. Além do mais, deve ser considerado que todos os pacientes incluídos no presente trabalho encontravam-se agudamente enfermos e apresentavam manifestações clínicas que tem sido demonstradas como de alto valor preditivo para leptospirose. Os dados epidemiológicos (contato com águas pluviais, lama, lixo, esgoto e ratos), em conjunto com os dados clínicos e laboratoriais foram consistentes com os critérios de probabilidade para o diagnóstico de leptospirose proposto por Faine e aqui adotado¹⁴. A estreita relação entre a ocorrência de casos do presente

estudo com alagamentos na cidade de Salvador, após elevados níveis de precipitação pluviométrica, é compatível com leptospirose, não tendo relação com hantavírus, cuja transmissão é predominantemente por via inalatória^{5 17 35}. Tal correlação, também observada por outros pesquisadores^{1 9 30}, é consistente com as condições de deficiente saneamento básico, alagamentos, acúmulo de lama e lixo e existência de elevada população de ratos.

Embora o período de incubação tenha sido estimado tomando por base uma fração relativamente pequena da amostra, a média de aproximadamente 6,5 dias está de acordo com o relatado em trabalhos anteriores^{3 9 19}. O início súbito é uma característica da doença, relatada também por outros investigadores^{20 28 30}.

Na presente amostra, vários tipos de manifestações hemorrágicas foram constatados, sendo hemorragia digestiva a principal causa de óbito em 9,8% dos eventos fatais ocorridos (14/143). Sangramento respiratório traduzido por escarros hemoptóicos e epistaxes ocorreu em 95 pacientes (9,4%), de forma isolada ou associado a sangramento em outros órgãos e sistemas. Dispneia foi observada, na admissão, em 8,5% dos casos (86/1016) e insuficiência respiratória esteve diretamente relacionada como principal causa de morte em 3,5% dos casos (5/143). Hemorragias são freqüentes na leptospirose e podem ser graves o suficiente para colocar em risco a vida do paciente^{2 10 27}. Os pulmões podem ser sede de graves hemorragias. Lee et al²⁶ referem 23% de alterações radiológicas em 44 pacientes estudados, sendo que os pacientes anictéricos apresentaram maior incidência de alterações (43% contra 13% entre os ictericos). Pinn³⁰ encontrou dois casos de pneumonia hemorrágica como causa de óbito entre os 13 óbitos de sua casuística. Sehgal et al³⁴ descrevem surto de 39 casos em North Andaman, tendo encontrado hemoptise em 49% dos casos, relatando como eventos finais de óbito: hipotensão, edema pulmonar e hemoptise grave. Stockard et al³⁶, descrevem hemoptise como a mais freqüente manifestação hemorrágica encontrada em 244 casos de formas moderadas da doença na Malásia (60%). Hemoptise intensa ocorreu em dois pacientes, um dos quais faleceu. Rios-Gonçalves³¹ descreve dois casos de óbito por hemorragias pulmonares e chama a atenção para mudança no perfil de apresentação clínica da doença, com aumento da freqüência de formas pulmonares graves. Vale a pena salientar que o aumento da incidência da leptospirose propicia que um maior número de formas graves da doença seja constatado. Além disso, os recursos dos Centros de Terapia Intensiva levam à concentração de doentes mais graves em determinado setor dos hospitais. Esses fatos podem estar contribuindo para a idéia de que a doença esteja apresentando mudança em sua forma de apresentação clínica clássica.

Pressão arterial sistólica \leq 90mmHg ocorreu em 26,2% dos nossos pacientes (249/949). Infelizmente, outros dados que permitissem uma melhor avaliação do sistema cardiovascular não estavam disponíveis. O sistema cardiovascular é acometido de forma importante na doença, sendo vasculite generalizada a lesão característica da doença^{2 7 30}. Miocardite pode ocorrer com freqüência elevada².

Dos 144 óbitos, 109 tiveram insuficiência renal aguda como causa mais importante de tal evento, achado freqüente na leptospirose²⁸.

Dentre nossos pacientes, 626 fizeram uso de penicilina cristalina por mais de 24 horas. O benefício do uso de antibióticos após o 4º dia de início da doença continua assunto controverso. Watt et al³⁹ consideram vantajoso o uso de penicilina intravenosa, mesmo quando iniciada na fase tardia da doença; entretanto, Edwards et al¹³ não encontraram benefícios com seu uso. O Guia de Bolso do Ministério da Saúde¹¹, assim como o Manual de Normas e Procedimentos do HC Maia³⁷, não indicam a utilização de tais drogas na condição acima abordada, embora o Manual de Leptospirose do Ministério da Saúde¹⁹ contemple essa possibilidade.

O tempo entre o início dos sintomas e a internação, com média igual a 6,1 2,4 dias e mediana igual a 6 dias, em Salvador, tem se mantido praticamente constante ao longo dos anos^{3 9}. É importante notar que em torno de 50% dos pacientes foram internados após 5 dias do início dos sintomas. Isto pode ser em parte explicado pelo fato da leptospirose, em sua fase inicial, anictérica, ser confundida com várias doenças infecciosas, incluindo gripe, dengue e resfriado. Usualmente, mesmo durante os períodos de chuva, a suspeita diagnóstica só costuma ser levantada após o surgimento de icterícia. Este dado chama a atenção para a necessidade de uma campanha de esclarecimento entre a classe médica que presta atendimento em Postos e Centros de Saúde no sentido de diagnosticar e encaminhar para tratamento imediato os casos que se encontram na fase inicial da doença. Esta conduta provavelmente reduziria sua letalidade, considerando-se que o tratamento com antibiótico traz benefícios quando instituído antes do 5º dia de instalação dos sintomas. É importante observar, no entanto, que a leptospirose só será efetivamente controlada com a melhoria das condições de moradia e de saneamento ambiental. Os dados do presente trabalho mostram que o nível de precipitação pluviométrica na cidade de Salvador é um fator que pode orientar o momento em que recursos específicos devem ser alocados para evitar epidemias de leptospirose, particularmente as formas graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade J, Brandão AP. Contribuição ao conhecimento da epidemiologia da leptospirose humana, com especial referência ao Grande Rio, Brasil, no período de 1970 a 1982. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 82:91-100, 1987.
2. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *The American Journal of Pathology* 40:393-423, 1962.
3. Aspectos epidemiológicos da leptospirose em Salvador Bahia. *Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde*, 2:57-68, 1970.
4. Azevedo ES. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. *Annals of Human Genetics* 44:55-60, 1980.
5. Bennett SG, Webb Jr JP, Madon MB, Childs JE, Ksiazek TG, Torrez-Martinez N, Hjelle B. Hantavirus (Bunyaviridae) infections in rodents from Orange and San Diego Counties, California. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 60:75-84, 1999.
6. Berman SJ, Tsai CC, Holmes K, Fresh JW, Watten RH. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. A study in 150 patients. *Annals of Internal Medicine* 79:167-173, 1973.
7. Brito T, Bohm GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. *The Journal of Pathology* 128:177-182, 1979.
8. Caldas EM, Costa E, Sampaio MB. Leptospirose na cidade do Salvador (Brasil). Alguns aspectos clínicos e laboratoriais. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 20:164-176, 1978.
9. Caldas EM, Sampaio MB, Costa E, Miranda G. Estudo epidemiológico de surto de leptospirose ocorrido na Cidade do Salvador, Bahia, em maio e junho de 1978. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 39:85-94, 1979.
10. Carvalho JEM, Marchiori ES, Silva JBG, Souza Netto BA, Tavares W, Paula AV. Comprometimento pulmonar na leptospirose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 25:21-30, 1992.
11. Centro Nacional de Epidemiologia. Leptospirose. In: Penna GO (ed) *Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, vigilância epidemiológica e medidas de controle*. Ministério da Saúde, Brasília, p.127-128, 1998.
12. Clement J, Neild G, Hinrichsen SL, Crescente JA, Van Ranst M. Urban leptospirosis versus urban hantavirus infection in Brazil [letter; comment]. *Lancet* 354:2003-2004, 1999.
13. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 39:388-390, 1988.
14. Faine S. *Guidelines for the control of leptospirosis*. Geneva: World Health Organization (Offset Publication 67), 1982.
15. Farr RW. Leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases* 21:1-6, 1995.
16. Fernandez MS, Bredt A. Ocorrência de leptospirose em ratos de esgoto (*Rattus norvegicus*) do Distrito Federal, Brasil. *Revista de Saúde Pública do Distrito Federal* 6:11-13, 1995.
17. Figueiredo LTM, Moreli ML, Almeida VSO, Félix PR, Bruno JC, Ferreira IB, Mançano FD. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 41:131-137, 1999.
18. Focacia R, Bazzone JR, Hyakutake S, Mazza CC, Feldman C, Veronesi R. Leptospiroses. Estudo sorológico entre habitantes de ilhas do litoral sul do Estado de São Paulo. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 39:17-23, 1979.
19. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de leptospirose*. 2ª edição, Ministério da Saúde. Brasília, 1995.
20. Heath Jr CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. *The New England Journal of Medicine* 273:915-922, 1965.
21. Hutchison JH, Pippard JS, Gleeson-White MH, Sheehan HL. Outbreak of Weil's disease in the British Army in Italy. *British Medical Journal* 1:81-83, 1946.
22. Jackson LA, Kaufmann AF, Adams WG, Phelps MB, Andreasen C, Langkop CW, Francis BJ, Wenger JD. Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 12:48-54, 1993.
23. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, Strine T, Miller G, Reef S, Tappero J, Rollin PE, Nichol ST, Zaki SR, Bryan RT, Chapman LE, Peters CJ, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *The Journal of Infectious Diseases* 173:1297-1303, 1996.
24. Kingscote BF. Leptospirosis: an occupational hazard to veterinarians. *Canadian Veterinary Journal* 27:78-81, 1986.
25. Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson Jr WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Salvador Leptospirosis Study Group. The Lancet* 354:820-825, 1999.
26. Lee REJ, Terry SI, Walker TM, Urquhart AE. The chest radiograph in leptospirosis in Jamaica. *The British Journal of Radiology* 54:939-943, 1981.
27. Lessa I, Cortes E. Cerebrovascular accident as a complication of leptospirosis (letter). *The Lancet* 2:1113, 1981.
28. Machado R, Costa E. Leptospirose em Salvador (1970-1975). Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos. *Revista Médica da Bahia* 23:194-207, 1977.
29. Peters CJ, Johnson KM. California encephalitis viruses, hantaviruses, and other *Bunyaviridae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th edition, Churchill Livingstone, New York, p.1567-1572, 1995.
30. Pinn TG. Leptospirosis in the Seychelles. *The Medical Journal of Australia* 156:163-167, 1992.
31. Rios-Gonçalves AJ, Rozembaum R, Borges VM, Vieira ARM. Leptospirose, uma patologia em metamorfose. Revisão de conceitos. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 66:3-6, 1992.
32. Santos VM, Santos BG, Montechi NV, John IA. Leptospirose - primeiro relato de casos autóctones de Brasília. *Revista de Patologia Tropical* 8:15-33, 1979.
33. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. Avaliação epidemiológica da leptospirose no Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção a Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Salvador, 1999.
34. Sehgal SC, Murhekar MV, Sugunan AP. Outbreak of leptospirosis with pulmonary involvement in north Andaman. *The Indian Journal of Medical Research* 102:9-12, 1995.

35. Sestaro C, Fernandes SRC, Vilela RS, Henriques WN. Hantavirus pulmonary syndrome: an alert to Latin American Countries. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 3:203-214, 1999.
36. Stockard JL, Woodward TE. Leptospirosis: infectious in man. *Veterinary Medicine* 50:548-554, 1957.
37. Tavares-Neto J. Leptospirose. *In: Secretaria de Saúde. Manual de procedimentos em doenças infecciosas e parasitárias. Hospital Couto Maia, Salvador, p.347-351, 1994.*
38. Travassos da Rosa ES, Vasconcelos PFC, Tavares-Neto J, Travassos da Rosa JFS, Rodrigues SG, Goes AC, Travassos da Rosa APA. Prevalence of antibodies to hantaviruses in Salvador, Bahia, Brazil. *In: Resumos do XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília p.185, 1995.*
39. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, Laughlin LW. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *The Lancet* 1:433-435, 1988.
40. *Weekly Epidemiological Record. Leptospirosis Worldwide* 74:237-242, 1999.