

Ismaelino Mauro Nunes Magno

PERFIL DO MARCADOR BIOQUÍMICO DE LESÃO MIOCÁRDICA  
CREATINOQUINASE-MB (CK-MB) EM PACIENTES COM LEPTOSPIROSE  
ATENDIDOS NA CIDADE DE BELÉM-PARÁ

Belém  
2003

**Ismaelino Mauro Nunes Magno**

**PERFIL DO MARCADOR BIOQUÍMICO DE LESÃO MIOCÁRDICA  
CREATINOQUINASE-MB (CK-MB) EM PACIENTES COM LEPTOSPIROSE  
ATENDIDOS NA CIDADE DE BELÉM-PA**

614.56  
M198P  
DIS

Belém

2003



**Ismaelino Mauro Nunes Magno**

**PERFIL DO MARCADOR BIOQUÍMICO DE LESÃO MIOCÁRDICA  
CREATINOQUINASE-MB (CK-MB) EM PACIENTES COM LEPTOSPIROSE  
ATENDIDOS NA CIDADE DE BELÉM-PA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA), como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Tropicais; área de concentração: Patologia das Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva  
Costa

614.56  
M198 P  
DIS

Belém

2003

**Ismaelino Mauro Nunes Magno**

**PERFIL DO MARCADOR BIOQUÍMICO DE LESÃO MIOCÁRDICA  
CREATINOQUINASE-MB (CK-MB) EM PACIENTES COM LEPTOSPIROSE  
ATENDIDOS NA CIDADE DE BELÉM-PA**

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa (Orientador)  
(CCS/UFPA)

---

Prof. Dr. José Luís Fernandes Vieira (Titular)  
(CCS/UFPA)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Edna Aoba Yassui Ishikawa (Titular)  
(NMT/UFPA)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rita Catarina Medeiros de Sousa (Titular)  
(NMT/UFPA)

---

Prof. Dr. José Luiz Martins do Nascimento (Suplente)  
(CCB/UFPA)

**Julgado em:** 16 /12 / 2003

Belém

2003

Esta dissertação é dedicada:

Ao nosso Grande Deus, Inteligência Suprema e Causa Primária de Todas as Coisas,  
por tudo que sou hoje.

Aos meus pais, Ismaelino Magno e Marcina Magno, meus Mestres na escola da vida.

Aos meus irmãos (Marly, Marlete, Mariete, Márcia e Ismaelino Filho) sobrinhos  
(Marcel, Marco, Ivaldo Jr, Lucas e Hugo Neto) e cunhado (Guilherme Tavares) que deram  
seu tributo tendo que aceitar os diversos momentos de ausência que lhe causei no período de  
realização deste estudo científico.

Aos amigos espirituais Francisco Cândido Xavier e Irmã Dulce, Mestres em Caridade,  
fonte de puro amor e carinho, ademais, por toda dedicação e lições de amor que ensinaram à  
humanidade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa, meu orientador, pela paciência, confiança, amizade, incentivo, compreensão e profissionalismo, com os quais me conduziu na execução deste trabalho durante todos esses anos de convívio.

Ao Prof. Dr. José Luis Fernandes Vieira, pela presença em todas as etapas do meu aprendizado científico, pela disposição em ajudar e transmitir conhecimentos, pelas sugestões e críticas, sempre bem colocadas.

Ao prof. Dr. Habib Fraiha Neto, pela amizade, pelo incentivo, paciência e humildade ao compartilhar conhecimentos técnico-científicos.

À Prof<sup>a</sup>. MSc. Maria Conceição Pinheiro, pelo incentivo e credibilidade ao me iniciar como docente na Pós-Graduação, por saber ensinar Ciência com ética, pela experiência, apóio, amizade e constante estímulo em minha vida profissional.

Aos pacientes, amostra imprescindível, sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

A Simone Moraes, técnica de laboratório do HUIBB, pela valiosa contribuição na realização dos exames laboratoriais e pela amizade.

Aos professores e funcionários do curso de mestrado em Medicina Tropical, que contribuíram de forma positiva com seus conhecimentos.

À amiga Elizabeth Costa, pelo carinho, pelo humor contagiante, pelos conselhos, pelas sugestões e as inesquecíveis conversas descontraídas, contribuindo de forma ímpar para aliviar os momentos de dificuldade e tensão que antecederam a execução deste trabalho.

Ao amigo de profissão Marcello Bragança Figueiredo, pelo apóio constante, bom humor e pelo incansável esforço em me impulsionar para a carreira científica.

Ao amigo cardiologista Dr. Paulo Pimenta, pela ajuda diária na análise de prontuários, revisão literária, análise de resultados e, principalmente, pela maravilhosa amizade construída nesses anos de mestrado para uma vida.

Aos colegas de turma que contribuíram sobremaneira nesta árdua caminhada, em especial ao Emílio Magno, Fábio Branches, Marliane Campos e Caludete Telles.

Aos amigos de todos os momentos César Rubin Neto, Mário Newton Filho, Mauro Rendeiro, Nonato Tuma e Oswaldo Júnior, pelo incentivo, constante apóio, caráter e índole, fazendo valer o meu verdadeiro referencial de amizade.

A Universidade Federal do Pará, ao Núcleo de Medicina Tropical e ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela oportunidade e contribuição significativa durante a realização deste estudo.

Enfim, a todos aqueles que, de uma maneira direta ou indireta, contribuíram para acrescentar algo de positivo em minha vida científica e pessoal.

*“O mundo pode ser transformado, as coisas podem deixar de ser o que são. Desde que tenhamos ousadia para sonhar e coragem para agir”.*

**Karl Marx**

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
RESUMO .....	x
ABSTRACT.....	xi
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A LEPTOSPIROSE.....	12
1.2 HISTÓRICO DA LEPTOSPIROSE.....	13
1.3 AGENTE ETIOLÓGICO .....	14
1.4 EPIDEMIOLOGIA .....	15
1.4.1 <b>No Brasil .....</b>	<b>15</b>
1.4.2 <b>No Estado do Pará .....</b>	<b>16</b>
1.5 ETIOPATOGENIA .....	18
1.6 ALTERAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS NO CORAÇÃO .....	23
1.7 DIAGNÓSTICO .....	28
1.8 TRATAMENTO .....	29
1.9 PROFILAXIA .....	30
1.10 BIOQUÍMICA CLÍNICA DA CK-MB E SUA RELAÇÃO COM A CK TOTAL, CK-MM E CK-BB .....	31
1.11 OBJETIVOS .....	36
1.11.1 <b>Objetivo geral .....</b>	<b>36</b>
1.11.2 <b>Objetivos específicos .....</b>	<b>36</b>

2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	37
3	<b>RESULTADOS</b> .....	45
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	51
5	<b>CONCLUSÕES</b> .....	55
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56
	<b>ANEXOS</b> .....	65

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1** – Distribuição da CK-MB em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. .... 45
- Tabela 2** - Distribuição da CK-MB e da CK em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. ....46
- Tabela 3** - Distribuição da CK-MB e da AST em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. ....47
- Tabela 4** - Distribuição da CK-MB e da ALT em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. .... 48
- Tabela 5** - Distribuição da CK-MB e do potássio em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. .... 48
- Tabela 6** - Distribuição da CK-MB e da uréia em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. ....49
- Tabela 7** - Distribuição da CK-MB e da creatinina em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003. .... 50

## RESUMO

Avaliou-se o perfil da creatinoquinase-MB em pacientes com leptospirose internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, na cidade de Belém-PA, no período de janeiro de 2002 a junho de 2003, através de um estudo transversal, no qual foi caracterizado os achados clínicos e o perfil do referido marcador bioquímico de lesão miocárdica. Foram relacionados os perfis séricos de creatinoquinase-MB, creatinoquinase, potássio, aspartatoaminotransferase e alaninaaminotransferase com os achados clínicos do processo inflamatório do músculo cardíaco. Os resultados demonstraram que, apesar da maioria dos pacientes serem sintomáticos, apenas 12,76% apresentaram elevação da creatinoquinase-MB. Portanto, o referido marcador bioquímico não pode ser utilizado com indicador de lesão miocárdica na leptospirose humana.

## ABSTRACT

It was examined the behaviour of enzyme creatine kinase-MB in patients with leptospirosis inside University João Barros Barreto Hospital in Belém, in the State of Pará on the period of January 2002 to July 2003 through a study on which were characterized the clinics symptoms and the profile of biochemical mark biochemical of myocardial injury. It was determined serum profiles of creatine kinase-MB; creatinine kinase, urea, creatinina, potassium, aspartataminetranferase and alanineaminetranferase related with the clinics symptoms of the cardiac muscles inflammable process. The results show that in spite of the great part of the patient be symptomatic, only 12,76% show elevation serum from creatine kinase-MB. So, the referred biochemical mark can't be used as indicator of the human miocardic in the leptospirosis.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A LEPTOSPIROSE

A leptospirose é uma antropozoonose multisistêmica, sempre acompanhada de febre. Ocorre no mundo inteiro, exceto nas regiões polares. Acomete seres humanos de todas as faixas etárias e ambos os sexos (MORITZ, 1992). Na maioria dos casos (90%), a evolução é benigna (SILVA *et al.*, 1992), contudo podem ocorrer complicações, caracterizadas por disfunção renal, fenômenos hemorrágicos, alterações hemodinâmicas, cardíacas, hepáticas, pulmonares, músculo-esqueléticas e de consciência, associadas às taxas de letalidade que variam de 5 a 20% nas diversas casuísticas (BRASIL, 1998).

Febre elevada, cefaléia intensa, icterícia, prostração, hemorragia conjuntival, fotofobia, dor ocular e mialgias, que envolvem principalmente os músculos das panturrilhas resultando em palpação dolorosa, são sintomas que podem ser observados no período de evolução da patologia (NEPAI, 2001).

A leptospirose caracteriza-se, ainda, por vasculite generalizada, podendo produzir no homem um largo espectro de alterações patológicas, desde infecções inaparentes até a forma íctero-hemorrágica ou grave, conhecida, também, como “Doença de Weil”, cujo sorotipo responsável é o *icterohaemorrhagiae*, que desenvolve o padrão patológico da leptospirose em humanos (REZENDE *et al.*, 1997).

O homem representa o término da cadeia epidemiológica, sendo um hospedeiro transitório e casual. Os animais silvestres e domésticos podem ser portadores

assintomáticos e entre eles, destaca-se o rato, ainda tido como o principal portador “são” universal (YANG, 2001).

As leptospiras excretadas através da urina de animais doentes ou de portadores, podem sobreviver por semanas ou meses em águas, solos, alimentos, etc, sob determinadas condições ambientais, como água doce de superfície, ausência de parasitismo, alto nível de umidade, proteção contra os raios solares e valores de pH neutro ou levemente alcalino, contaminado o homem de forma indireta (MEIRA, 1991).

## 1.2 HISTÓRICO DA LEPTOSPIROSE

A leptospirose foi descrita pela primeira vez em 1886, por Weil, em doentes que apresentavam icterícia, nefrite e fenômenos hemorrágicos, que diferiam da maioria dos casos de icterícia que o referido pesquisador estava acostumado a observar (COELHO *et al.*, 2000). Porém, o agente infeccioso foi caracterizado somente no ano de 1907 por Stimson em um corte de tecido renal de um paciente falecido durante uma epidemia de febre amarela em Nova Orleans, USA, em 1905. No ano de 1915, o agente etiológico foi cultivado com êxito por Inada, que o denominou de *Spirocheta icterohaemorrhagiae* (LOMAR *et al.*, 1999).

Mac Dowel foi quem identificou, pela primeira vez, em 1917, achados clínicos que indicavam a ocorrência da leptospirose no Brasil. Neste mesmo período ocorreu uma epidemia da patologia em Belém do Pará, porém os estudos acerca desta zoonose, no país, intensificaram-se apenas a partir de 1960 (LINS-LAINSON & LEÃO, 1999).

Rezende *et al* (1966) descreveram 2 novos casos de leptospirose, ocorridos em Belém do Pará, que foram diagnosticados por sorologia, passando a patologia receber uma dedicação cada vez maior por parte dos estudiosos.

Os estudos acerca da leptospirose humana na Amazônia, particularmente no Pará, começaram a ganhar impulso a partir de maio de 1968, quando o Instituto Evandro Chagas (IEC) passou a dispor de maiores recursos para o diagnóstico laboratorial da patologia. Iniciou-se, então, a pesquisa sistemática dos casos de leptospirose em pacientes internados nos diversos hospitais de Belém (LINS *et al.*, 1986).

### 1.3 AGENTE ETIOLÓGICO

As leptospiras são espiroquetas firmemente espiraladas, cujo comprimento varia de 5 a 15 micrômetros. Apresentam movimento rotacional ativo e possuem flagelos (MIMS *et al.*, 1995). Por exibirem movimento rápido e rotatório, sobretudo nas extremidades encurvadas, conservam a parte central relativamente mais fixa, donde resulta um aspecto em 8, proporcionando uma importante característica morfológica às leptospiras (BIER, 1990).

São procariotos pertencentes à ordem *Spirochaetales*, família *Leptospiraceae* e gênero *Leptospira* que consiste em 2 espécies: *Leptospira interrogans* (aparentando forma de um ponto de interrogação), dividida em 19 sorogrupos e 172 sorotipos e a *Leptospira biflexa* (significando forma dupla), dividida em 38 sorogrupos e 65 sorotipos (COELHO *et al.*, 2000).

A *L.interrogans* engloba todas as formas patogênicas para o homem, sendo os principais espécimes responsáveis pela doença: *icterohemorrhagiae*, *canicola*, *ballum*,

*pomona* e *autumnalis*, produzindo respectivamente a forma íctero-hemorrágica, doença de Stuttgart (no cão), febre dos arrozais da região mediterrânea, doença de tratadores de porcos e febre outonal (BIER, 1990)

A *L. biflexa* é um saprófita de vida livre, encontrado, em águas doces superficiais e não está associado a patologia (MURRAY *et al.*, 1992).

## 1.4 EPIDEMIOLOGIA

### 1.4.1 No Brasil

A grande parte das infecções observadas no país ocorre através do contato com águas de enchentes, contaminadas por urina de ratos (BENENSON, 1987). No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a ineficácia ou inexistência de rede de esgoto e drenagem de águas pluviais, a coleta de lixo inadequada e as conseqüentes inundações, são condições favoráveis à alta endemicidade e às epidemias (BRASIL, 1995).

A patologia atinge, principalmente, a população de baixo nível sócio-econômico da periferia das grandes cidades, que é obrigada a viver em condições que tornam inevitável o contato com roedores e águas contaminadas (DUARTE, 1992).

A susceptibilidade à leptospirose é idêntica para ambos os sexos, quando igualmente expostos às fontes de contágio, sendo que a patologia ocorre predominantemente no sexo masculino por razões ocupacionais. Com relação à idade, a incidência é mais alta em adultos jovens, entre a faixa etária de 20 a 40 anos, pela maior exposição à situação de risco, através de suas atividades diárias profissionais (PINHEIRO, 2002).

Na zona rural, a patologia é de baixa ocorrência, acometendo, em maior número, os agricultores, pecuaristas, garis e trabalhadores de armazéns. Nestas circunstâncias, a leptospirose caracteriza-se como uma patologia ocupacional (BRITO *et al.*, 1998).

A leptospirose assume caráter urbano e periurbano nas grandes cidades. Seu relacionamento endêmico está estritamente ligado ao crescimento nestas duas zonas de contingentes populacionais de baixos salários, pobres ou mesmo de miséria absoluta (MARTINS & CASTIÑEIRAS, 1997) vivendo em complexos habitacionais que não apresentam as mínimas condições de moradia. São locais onde pululam ratos entre o lixo, viabilizando assim, a disseminação da patologia (BRASIL, 1998).

#### **1.4.2 No Estado do Pará**

Na região Amazônica, particularmente no estado do Pará, há um grande favorecimento à alta prevalência da leptospirose, pois fatores ecológicos e climáticos propiciam à sobrevivência das leptospirosas, sendo os casos da patologia encontrados, em maior número, nos meses que vão de dezembro a maio, devido o elevado índice pluviométrico observado nesta região, principalmente, nos referidos meses (LINS *et al.*, 1987).

A Amazônia possui uma grande bacia hidrográfica e elevado índice pluviométrico, entretanto, apresenta águas com certo grau de acidez, em decorrência do intenso processo de decomposição orgânica, com pH oscilando entre 4 e 6, o que, até certo ponto, contribui para atenuar os fatores epidemiológicos favoráveis, impedindo que a patologia assumam proporções mais sérias, do que aquelas observadas em outras regiões do país. (REZENDE *et al.*, 1997).

Nos grandes centros urbanos da região Amazônica, principalmente Manaus e Belém, a patologia vem assumindo proporções elevadas em decorrência da abundante proliferação de roedores encontrados freqüentemente nos espaços intra e peridomiciliares e também às freqüentes enchentes, provocadas pela deficiência de drenagem das águas pluviais, que se abatem forte e constantemente sobre esta região (PINHEIRO *et al.*, 2002).

Segundo Lins *et al* (1986), até o final do ano de 1985, haviam sido examinadas 1966 pessoas com suspeita clínica de leptospirose no Estado do Pará, em sua grande totalidade, procedentes do município de Belém, tendo-se confirmado laboratorialmente a patologia em 593 (30,2%) destas. A maior parte, feito com diagnóstico através de testes sorológicos.

Lins-Lainson & Leão (1999), mostram que o sorovar de leptospira, predominantemente associado à infecção humana em Belém do Pará, é o *copenhageni*, *icterohaemorrhagiae* e *autumnalis*. Em menor escala, aparece o sorovar *grippotyphosa*, *canícola*, *javanica*, *pyrogenes*, *pomona*, *panama* e mais raramente *bataviae*, *wolffi* e outros.

Durante uma expedição científica pelo rio Tapajós, no período de 26 de julho a 2 de agosto de 1998 Boulos *et al* (1999), selecionaram 116 indivíduos que referiam ter sido acometidos por alguma patologia com características sistêmicas (febre e icterícia) nos últimos 6 meses. O maior número de casos confirmados ocorreu na cidade de Itaituba, onde 19 (21,1%) pacientes apresentaram soroconversão para leptospirose, sendo 7 (7,8%) com anticorpos da classe IgA.

Molnár *et al* (2000) realizaram estudo com a finalidade de comparar os resultados diagnósticos de um kit ELISA (“enzyme-liked immunosorbente assay”) comercial com os de soroaglutinação microscópica (SAM), examinando amostras de soros humanos. Foram analisadas amostras de 96 indivíduos sadios e doentes, oriundos da cidade de Belém e do

campo (zona rural). A proporção da soropositividade foi de 60,4% e 77,1% nas provas de SAM e ELISA IgG, respectivamente. Segundo os autores, o kit ELISA utilizado é adequado para avaliação epidemiológica, sendo viável para triagem de um volumoso número de amostras em curto espaço de tempo, mas não é apto para substituir as provas de SAM .

No estado do Pará, no período de 1997 a 2002, a maior ocorrência da patologia se deu em 1999, no município de Belém, com 557 casos e a menor foi em Santarém, com apenas 5 casos confirmados (BELÉM, 2003).

### 1.5 ETIOPATOGENIA

As leptospiros, após penetrarem ativamente pela pele (lesões cutâneas) ou pelas mucosas (oral, faríngea, conjuntival, etc.) mesmo íntegras, atingem a corrente sanguínea e, rapidamente, alcançam todos os órgãos, principalmente, fígado, rins, coração e músculo-esquelético. Representa o 1º estágio da patologia (fase septicêmica), que dura em torno de 7 dias. Em seguida, começa a 2º fase (imune), que se caracteriza pelo aparecimento de anticorpos específicos e títulos elevados de IgM (BIER, 1990).

O desaparecimento das leptospiros do sangue coincide com o aparecimento dos anticorpos circulantes específicos que, em presença do complemento, destroem a bactéria (TRABULSI & CASTRO, 1999), enquanto que, a hialuronidase e/ou motilidade do microrganismo tem sido sugeridos como mecanismos para penetração das leptospiros nos órgãos, normalmente protegidos por membranas, cuja função é manter a sua integridade, permitindo assim, o seu bom estado funcional (JAWETZ *et al.*, 2000).

A liberação de lipopolissacáride (LPS), provenientes da parede celular das leptospiros, altera diretamente a função da parede vascular e a membrana das células, promovendo a síntese, liberação e a ativação de mediadores derivados do plasma, dos leucócitos e das células endoteliais, que afetam diversos órgãos, como: coração (disfunção miocárdica), sistemas vascular (dilatação e hipotensão), pulmões (síndrome da angústia respiratória no adulto - SARA), rins (insuficiência renal aguda - IRA), fígado (insuficiência hepática), etc. (ROBBINS *et al.*, 1996).

Cinco *et al* (1996) relatam que níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) foram encontrados em pacientes acometidos por leptospirose. Nesta condição, a produção de TNF- $\alpha$  pelos monócitos e macrófagos está diretamente induzida pela LPS.

Robbins *et al* (1996) descreveram que a interleucina -1(IL-1) e o TNF- $\alpha$  são fundamentais para a patogenia do choque séptico na leptospirose, pois provocam ativação endotelial e adesão leucocitária e podem provocar, embora raramente, a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Além disso, as toxinas bacterianas podem lesar diretamente as células, reduzindo sua capacidade de utilizar volumes mínimos de oxigênio no suprimento sanguíneo reduzido.

Burth (1997), em seus estudos, demonstrou um alvo bioquímico no organismo definido para uma endotoxina produzida pela *L. interrogans*: a enzima Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> ATPase, cuja função é realizar a homeostasia dos íons Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> em todas as células. A endotoxina bacteriana em contato com a referida enzima provoca sua inibição, o que segundo o autor, poderia explicar as alterações fisiopatológicas observadas nos doente com leptospirose.

Ragnaud *et al* (1994) realizaram estudos retrospectivos em 30 pacientes portadores de leptospirose. Entre as maiores manifestações viscerais estavam presentes: icterícia em 70% dos casos, IRA em 67%, meningite em 50% e sinais hemorrágicos 50%. Miocardite e edema pulmonar foram observados em 6 pacientes.

O acometimento do fígado na leptospirose é bem menos severo que na febre amarela e na hepatite viral, o que vem explicar os níveis menores das transaminases aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) encontrados no enzimograma (COSTA, 1987). O mesmo autor, afirma que é freqüente, nos achados clínicos da patologia, lesões dos sistemas de secreção de bile, resultando em icterícia, pelo fato das bactérias produzirem toxinas que aí atuam.

Polotski *et al* (1983) descreveram 5 casos de óbito por leptospirose, cujo sorovar responsável foi a *L.hebdomadis*. Nos pacientes que foram a óbito no 6º dia, quando nenhum anticorpo ainda estava presente no sangue, a maioria das leptospiros estava presente no fígado. Nos pacientes que sobreviveram a partir do 9º dia, quando os anticorpos começam a aparecer, as leptospiros, gradualmente, desapareceram do fígado e foram encontradas nos rins. Isto sugere, segundo o autor, que alguns produtos citotóxicos das leptospiros têm papel importante na patogênese da doença.

Alves *et al* (1987) demonstraram depósitos granulares e filamentosos de antígeno leptospirótico em espécimes de fígado e rins estudados a partir de biópsias e necrópsias em humanos.

A permanência das leptospiros nos rins (fase leptospirúrica), tem sido atribuída à ineficácia do sistema anticorpo-complemento dos túbulos renais, onde as bactérias se multiplicam (TRABULSI & CASTRO, 1999), produzindo hemorragia e necrose tubular aguda, resultando na disfunção deste órgão (JAWETZ *et al.*, 2000). O mecanismo de injúria tubular é causado pela proteína de membrana externa da *L.interrogans* que ativa o fator antinuclear (FAN) e estimula a produção de óxido nítrico produzindo quimiotactismo positivo para fagócitos e aumentando a expressão de TNF-  $\alpha$ , seguida de expressão genética inflamatória (YANG, 2001).

A leptospirose grave apresenta elevada susceptibilidade para IRA com hipocalemia, normocalemia ou hipercalemia (LOPES *et al.*, 2001), sendo a injúria tubular a maior causa de internação em centro de terapia intensiva – CTI- (MORITZ, 1992). A IRA na leptospirose humana pode ser provocada por fatores extra-renais (hipovolemia e hipotensão arterial), necrose tubular aguda e nefrite intersticial (LOMAR *et al.*, 1999).

Edwards *et al* (1990) estudaram pacientes com suspeita clínica de leptospirose, onde o diagnóstico sorológico foi confirmado em 88% dos casos. Os níveis anormais de creatinina foram observados em 49% dos casos, porém, somente 16% destes tiveram IRA. A presença da uréia na urina e no plasma revelou elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico da azotemia pré-renal.

Daher *et al* (2000) realizaram estudos prospectivos para avaliar a ação da penicilina em pacientes com IRA em decorrência da leptospirose. Para o autor, a efetividade de antibióticos específicos na terapêutica da patologia severa está ainda sobre debate, pois os pacientes não tratados com antibioticoterapia evoluíram para a cura de maneira idêntica àqueles que foram tratados com antibióticos, evidenciando que a patogênese da leptospirose precisa de maiores esclarecimentos científicos.

Daher *et al* (2002) realizaram um estudo prospectivo para detectar a evolução na desordem hemostática e ação de anticorpos anticardiolipínicos em 30 pacientes com leptospirose severa apresentando comprometimento renal grave. Vasculite, trombocitopenia e uremia foram consideradas fatores importantes na patogênese dos fenômenos hemorrágicos observados no curso da doença.

A ação patogênica da *L.interrogans* que provoca o surgimento das manifestações clínicas pulmonares, que aparecem mais tardiamente em relação à clínica característica da leptospirose, podem surgir de forma abrupta, com tosse não específica e hemoptise. Porém, o derrame pleural é incomum (MENNECIER *et al.*, 2000).

A multiplicação da *L.interrogans* e a produção de toxinas lesa o endotélio de pequenos vasos sangüíneos (MURRAY, 1992), provocando endotelite e elevação da permeabilidade capilar, com conseqüente extravasamento de plasma e hemácias para a luz alveolar, dando origem a opacificações. Verifica-se, às vezes, de maneira precoce, o quadro de SARA decorrente do comprometimento pulmonar (REZENDE *et al.*, 1997).

A inundação hemorrágica pulmonar maciça, formação de fibrina intra-alveolar, membranas hialinas e evidências de CIVD nestes órgãos, são expressões atualmente evidentes na patogenia da leptospirose, porém pouco detectadas no passado (GONÇALVES & ROZENBAUM, 1991). Estas pneumopatias hemorrágicas explicam as hemoptises, vistas em pacientes com leptospirose (MARTINS & CASTIÑEIRAS, 1997).

Os danos pulmonares causados pela *L.interrogans* tem como uma das conseqüências mais comuns a hemorragia alveolar difusa. Apesar da boa sensibilidade da penicilina e do aprimoramento das técnicas de ventilação, a doença acarreta considerável mortalidade (COURTIN *et al.*, 1994). Para confirmar, o autor estudou 1 caso de leptospirose com hipoxemia severa. Havia hemorragia alveolar difusa e miosite, embora tenha sido usada uma terapia a base de corticóides nas primeiras 24 horas do tratamento tradicional.

Marotto *et al* (1999) realizaram estudos prospectivos de coorte em 42 pacientes com leptospirose apresentando lesão pulmonar aguda. Destes, 23 foram a óbito. A análise mostrou que 3 variáveis estavam independentemente associadas: distúrbios hemodinâmicos, níveis séricos de creatinina e potássio. Segundo o autor, estas observações podem ser usadas para identificar fatores associados com a patogenia e a mortalidade precoce no curso da insuficiência respiratória na leptospirose.

A patogênese do músculo-esquelético exterioriza-se clinicamente pelas dores musculares, comumente vistas na patologia. Depósito de material fluorescente,

provavelmente antígenos de leptospiras ou seus produtos, foram demonstrados em torno dos músculos afetados (LOMAR *et al.*, 1999). Os miócitos degenerados apresentam-se fragmentados em massas arredondadas e hialinas, além da presença de vacuolização, hemorragia e congestão difusa, que explicam as mialgias, particularmente, dos músculos da panturrilha (UIP *et al.*, 1992).

Carvalho *et al* (1992) constataram desordens degenerativas e regenerativas em fibras musculares de doze casos fatais de leptospirose, e chamaram a atenção de sincícios com padrão fusiforme. A infiltração hemorrágica, inclusive no interior da fibra, e fibrose intersticial estavam presentes, sem relação aparente com o tempo de evolução da patologia.

Uip *et al* (1992) realizaram estudo histopatológico de biópsias da panturrilha de 36 pacientes e constataram quadro de miosite, caracterizado pela correlação entre o infiltrado inflamatório intersticial e as anormalidades degenerativo-necróticas das fibras musculares. O método imuno-histoquímico enzimático identificou antígeno leptospirótico em 94,45%, configurando resultado bastante expressivo.

## 1.6 ALTERAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS NO CORAÇÃO

O coração e, principalmente, os vasos são acometidos durante a fase septicêmica da leptospirose. A migração bacteriana, toxinas, enzimas e outros produtos antigênicos liberados pela lise do microrganismo, devem justificar o aumento da permeabilidade endotelial com depósitos de antígenos e também o processo inflamatório (BRITO *et al.*, 1987), produzindo em alguns casos bradicardia e hipotensão arterial. Porém, o colapso cardíaco-circulatório e a insuficiência cardíaca, poucas vezes são diagnosticados clinicamente, observando-se com maior frequência a miocardite (REZENDE *et al.*, 1997).

Manifestações cardíacas severas associadas à leptospirose podem aparecer na fase primária da doença, e simular, coexistir ou agravar patologias cardíacas existentes (KUMAR *et al.*, 1999). Os mesmos autores analisaram a evolução laboratorial de 5 pacientes com leptospirose. Todos os pacientes recuperaram-se completamente, com normalização dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. A microscopia de campo escuro foi negativa, assim como a melhora da função ventricular, no momento da alta hospitalar.

Dawson foi quem relatou, pela 1ª vez, em 1917, alterações cardíacas ligadas à leptospirose, quando acompanhou um paciente por 5 dias, com fibrilação atrial. O ritmo cardíaco retornou ao normal com a melhora do paciente. Costa e Stokes, no mesmo ano, em estudos radiológicos, descreveram dilatação cardíaca durante o período de evolução da doença (COSTA, 1987).

Meuter *et al* (1976) descreveram o curso severo de infecção por *L. grippotyphosa*, que foi comprovada sorologicamente como a bactéria responsável pelo óbito de uma mulher de 22 anos, com forte icterícia, falência renal e miocardite. As leptospiras foram detectadas pela técnica de microscopia em campo escuro. Apesar das elevadas doses de penicilinas, o óbito ocorreu por falência miocárdica e circulatória, devido à severa miocardite intersticial.

Ramachandran & Perera (1977) estudaram as características clínico-patológicas do envolvimento cardíaco e pulmonar em 7 pacientes portadores de leptospirose fatal. Petéquias e hemorragia ocorreram no coração e no pericárdio em todos os casos e efusão pericárdica em 5 casos. Miocardite intersticial foi observada em 5 casos, assumindo relevante fator de mortalidade.

Guivarch *et al* (1982) relataram 4 casos de pacientes com leptospirose íctero-hemorrágica, que foram admitidos para o CTI, em estado de choque. Os estudos hemodinâmicos realizados mostraram como causa: choque séptico com diminuição da resistência vascular sistêmica; choque cardiogênico devido, em parte, à miocardite específica

com redução da função ventricular; choque hipovolêmico com elevação da resistência vascular-pulmonar. Segundo os autores, os dados encontrados confirmam que estudos hemodinâmicos são necessários em pacientes com leptospirose íctero-hemorrágica associados ao choque para determinar o mecanismo e o esquema de tratamento.

Douvier *et al* (1984) relataram 1 caso de leptospirose com parada miocárdica. A elevação das enzimas creatinoquinase total (CK-T ou CK) e sua fração creatinoquinase-MB (CK-MB) testemunham a presença de miólise. As transaminases (AST e ALT) estavam acima de 90.U/L. O diagnóstico de miocardite foi confirmado 15 dias após o início da sintomatologia, pela positividade das reações de desequilíbrio e existência de traços de anticorpos para *ballum, canícola e icterohemorrhagiae*.

Matos *et al* (1985) analisaram as alterações miocárdicas em 16 casos fatais por leptospirose, citando a ocorrência de 2 casos de óbito pela miocardite e 14 por IRA. As alterações da resposta inflamatória, assim como as degenerativas de fibras do miocárdio, tornaram-se reversíveis. Fenômenos hemorrágicos e degenerativos foram observados na região endocárdica, concluindo-se que a intensidade das lesões miocárdicas está na razão inversa dos dias de evolução da patologia.

Artigou *et al* (1986) relataram que 1 paciente de 44 anos apresentou miocardite aguda e choque cardiogênico. A evolução foi progressivamente favorável, com envolvimento residual da função ventricular esquerda que, posteriormente, evoluiu para uma cardiopatia dilatada no período de 3 anos. O diagnóstico da miocardite mostrou clara relação com a leptospirose, forma íctero-hemorrágica.

Brito *et al* (1987) em estudos com humanos descreveram achados patológicos e detecção de antígenos de leptospiros através de testes imuno-histoquímicos. Foram avaliados 20 corações de pacientes que foram a óbito pela patologia. A miocardite intersticial foi encontrada em 50% dos casos, e uma significativa correlação estatística foi observada entre a

miocardite e o envolvimento inflamatório do tecido de condução. Arterite coronariana aguda foi observada em 70% dos casos, e este achado também se correlaciona, significativamente, com a miocardite intersticial. Quando os anticorpos, presentes no soro, produzidos contra a *L.interrogans*, sorovar *icterohaemorrhagiae*, foram usados, depósitos focais de antígenos foram observados nas artérias coronárias e aorta.

Biase *et al* (1987) em estudo clínico e *póst-mortem* realizado em 1 paciente com insuficiência cardíaca intratável, na qual a morte do mesmo foi atribuída a “doença de Weil”, verificaram a presença de numerosas petéquias nas camadas do coração e também infiltrado linfomonocítico no miocárdio, epicárdio e endocárdio.

Edwards *et al* (1990) realizaram estudo clínico durante 39 meses em pacientes com leptospirose. Dos portadores estudados, 88% tiveram diagnóstico confirmado da patologia, e os sorogrupos encontrados formam: *autumnalis*, *icterohaemorrhagiae*, *ballum* e *canícola*. Arritmias cardíacas e miocardite ocorreram em 18% dos casos e pericardite em apenas 6%. Observou-se também trombocitopenia sem relação nenhuma com a CIVD.

Watt *et al* (1990) relataram em estudos que informações são necessárias sobre a prevalência e a severidade da lesão do músculo cardíaco e estriado na leptospirose humana tardia. Trinta e oito pacientes com leptospirose íctero-hemorrágica foram avaliados, considerando-se o envolvimento cardíaco e do músculo esquelético; destes, 37% tinham miosite e 39% anormalidades eletrocardiográficas. O envolvimento cardíaco não estava associado com a lesão do músculo esquelético, embora, ambas as manifestações tenham sido correlacionadas com a severidade da patologia.

Herdy *et al* (1991) estudaram retrospectivamente 14 casos fatais de leptospirose que apresentaram miocardite. Na internação, a miocardite foi investigada, pois todos os pacientes apresentavam taquicardia. Em 9 destes, os achados histológicos revelaram sinais de cardite grave com acometimento do pericárdio, miocárdio e endocárdio. A causa do óbito em 12

casos foi à síndrome hemorrágica, tromboembolismo em 1, e no outro, choque cardiogênico em decorrência da miocardite grave. O envolvimento cardíaco pode ser severo, porém não é causa comum de óbito na leptospirose. Em alguns casos, a miocardite é extensa, podendo determinar choque cardiogênico irreversível, sendo por isso fundamental a monitorização cardiológica.

Escosteguy *et al* (1991) estudaram o comprometimento cardíaco na leptospirose em 56 pacientes. Dezoito pacientes foram considerados de alta probabilidade para miocardite associada à patologia. Observou-se uma forte associação entre a presença de miocardite e formas mais graves de leptospirose, sobretudo, com insuficiência renal.

Machado *et al* (1995) realizaram estudos prospectivos num período de 2 anos em 69 pacientes com leptospirose na forma ictérica, com o objetivo de avaliar a frequência do envolvimento cardíaco baseado nas alterações da CK-MB. Na ausência de insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico, o diagnóstico de envolvimento cardíaco na leptospirose ictérica pode ser baseado em alterações eletrocardiográficas. Dez dos 16 casos com envolvimento cardíaco e 25 dos 53 pacientes sem envolvimento cardíaco tiveram a CK-MB elevada. O valor médio de CK-MB foi maior no grupo com envolvimento cardíaco. A análise indica que a presença de CK-MB elevada no curso da leptospirose ictérica não é indicadora de envolvimento cardíaco.

Singh *et al* (1999) realizaram estudo prospectivo em 80 pacientes, dos quais 58 confirmaram por teste sorológico ter leptospirose, e destes, 14 foram a óbito. As complicações observadas em 12% dos pacientes foram: hipotensão refratária (devido, provavelmente, à miocardite), rigidez da nuca e alteração da consciência (devido o envolvimento do sistema nervoso central -SNC).

## 1.7 DIÁGNÓSTICO

Segundo Nepai (2001), considera-se como caso confirmado de leptospirose aquele que preencher qualquer um dos seguintes critérios:

- Paciente no qual se tenha isolado a leptospira de qualquer espécime clínico;
- Paciente com sintomas clínicos e epidemiológicos sugestivos, associados a uma conversão sorológica com aumento de quatro vezes ou mais no título obtido pela reação de soroaglutinação microscópica, entre a fase aguda e a fase de convalescença;
- Detecção de IgM específica pela reação de ELISA.

### 1.7.1 Diagnóstico laboratorial inespecífico

O hemograma revela leucocitose, podendo chegar a mais de 20.000 leuc/mm<sup>3</sup>, caracterizado por neutrofilia com desvio à esquerda, plaquetopenia e velocidade de hemossedimentação (VHS) maior que 90 mm, na 1ª hora (MEIRA, 1991).

A bioquímica do sangue revela uréia e creatinina elevadas, com potássio normal ou baixo, mesmo na vigência de insuficiência renal. As bilirrubinas encontram-se elevadas, principalmente as custas da direta (colestase intra-hepática). As transaminases AST e ALT estão aumentadas até 4 vezes do valor normal. A CK e a CK-MB estão elevadas, respectivamente, na miosite e miocardite (NEPAI, 2001).

### 1.7.2 Diagnóstico laboratorial específico

A pesquisa direta de espiroquetas pode ser realizada através da técnica de microscopia em campo escuro, microscopia de fluorescência e microscopia com impregnação pela prata. A cultura de espiroqueta é realizada durante a 1ª semana de evolução da patologia no sangue ou líquido, com o meio de Fletcher e Stuart (TRABULSI & CASTRO, 1999).

O diagnóstico sorológico pode ser feito considerando-se o gênero, por meio da fixação do complemento, hemaglutinação passiva ou imunofluorescência indireta, ou o sorotipo, pela soroaglutinação, que permite não somente a dosagem de anticorpos específicos, com também a tipagem das culturas (BIER, 1990).

## 1.8 TRATAMENTO

O tratamento do doente com leptospirose deve ser feito, fundamentalmente, com hidratação. Não deve ser utilizado remédio para dor ou febre que contenha em sua composição ácido acetil-salicílico (AAS, aspirina, melhoral, etc.) pela viabilidade de aumentar o risco de sangramento (MARTINS & CASTIÑEIRAS, 1997)

Quando o diagnóstico é feito até o 4º dia da doença, devem ser empregados antibióticos (doxiciclina, penicilinas), uma vez que reduzem as chances de evolução para a forma grave (MEIRA, 1991)

Indivíduos com leptospirose, sem icterícia, podem ser tratados em domicílio. As formas graves da doença necessitam de tratamento intensivo e medidas terapêuticas como

diálise peritoneal para o tratamento da insuficiência renal e exames complementares para observar se não há comprometimento de outros órgãos (REZENDE *et al.*, 1997)

### 1.9 PROFILAXIA

Os riscos de adquirir leptospirose pode ser reduzido evitando-se o contato ou ingestão de água que possa estar contaminada com urina de animais portadores e/ou doentes (BENENSON, 1987)

Deve ser utilizada, para consumo, apenas água tratada (clorada). Bebidas como água mineral, refrigerantes e cervejas não devem ser ingeridas diretamente de latas e garrafas, sem que sejam lavadas adequadamente (risco de contaminação com urina de rato). Deve ser utilizado, de preferência, um copo limpo ou um canudo plástico (MARTINS & CASTIÑEIRAS, 1997)

Deve ser evitada, em casos de inundações, a exposição desnecessária à água ou lama. Pessoas que irão se expor ao contato com água e terrenos alagados devem utilizar roupas e caçados impermeáveis.

Segundo Lomar *et al* (1999), o uso de antibióticos profiláticos é ineficaz para evitar ou controlar as epidemias de leptospirose, além de ser tecnicamente inadequado, desvia inutilmente recursos humanos e financeiros. A quimioprofilaxia está indicada apenas para indivíduos, como trabalhadores e militares, que irão se expor em áreas de elevada endemicidade por período relativamente curto.

## 1.10 BIOQUÍMICA CLÍNICA DA CK – MB E SUA RELAÇÃO COM A CK TOTAL, CK-MM E CK-BB

Marcadores bioquímicos são substâncias existentes, normalmente, no interior das células, liberados na circulação quando ocorre injúria celular temporária ou permanente. A grande limitação da maioria dos marcadores é a falta de especificidade. O marcador ideal seria uma substância de ocorrência exclusiva em um determinado tipo celular (ELIAS & SOUZA, 1999).

A CK é uma enzima intramuscular, constituída por uma subunidade M (muscle) e outra subunidade B (brain = cérebro), que se combinam dando lugar as isoenzimas CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) e CK-MB (miocárdica), (MIGUEL JR, 1997), que são compostos com atividade biológica semelhante, podendo apresentar diferenças estruturais em suas moléculas, assim como, propriedades físicas, químicas e imunológicas distintas (ZANINOTTO, 1999). Estas enzimas não possuem ação fisiológica conhecida no plasma, tendo níveis de atividades mais elevados nos tecidos do que na circulação (ADAIR & HAVRANECK, 1996).

Sua produção, assim como de todas as enzimas, está subordinada ao material genético que, desta maneira, controlam o metabolismo ao determinar sua produção e, conseqüentemente, a ocorrência das reações químicas, nas quais atuam como biocatalisadores (FAVARETTO & MERCADANTE, 1999).

A fosfocreatina é uma fonte imediata de energia para contração, relaxamento e transporte nas células musculares. Em alguns músculos, a CK integra até 20% das proteínas solúveis do sarcoplasma, enfatizando o seu papel chave no metabolismo muscular (JONES & SWAMINATHA, 1990)

Os tecidos muscular e cerebral apresentam quantidades substanciais de creatinofosfato, cuja função é abastecer estes órgãos com radicais fosfato de alta energia, impedindo deste modo, a rápida depleção de moléculas de adenosina tri-fosfato – ATP- (CAMAROZANO & HENRIQUES, 1996).

A creatinofosfato é formada a partir de moléculas de ATP no momento em que o tecido muscular está relaxado e as demandas de ATP não são muito elevadas (VANDERVEEN & WIIEBRANDS, 1996). Esta reação é catalisada pela enzima CK, que catalisa a transferência reversível de fosfato entre a fosfocreatina e a adenosina difosfato (ADP), gerando ATP e creatina. Esta reação se constitui em importante fonte de energia para o metabolismo muscular (WALTERS *et al.*, 1998).

A maior atividade de CK se localiza no músculo esquelético, correspondendo a 96% da atividade total da CK-MM e a 4% da CK-MB. No miocárdio, a CK-MB se encontra em aproximadamente 40% da atividade total (MILLER & GONÇALVES, 1999). O dímero BB é encontrado basicamente no cérebro, devendo estar ausente no sangue periférico de indivíduos normais. Contudo, uma forma atípica de CK-BB, pode ser liberada pelo trato gastrintestinal (TGI), próstata, bexiga, rins e útero, em casos de comprometimento maciço desses órgãos (ROGULJIC *et al.*, 1989).

O 1º método quantitativo de dosagem da CK-MB foi desenvolvido em 1974, seguido imediatamente por outros de maior sensibilidade e especificidade. Sua avaliação seriada tem sido considerada o método mais sensível (98%) e específico (97%) no processo diagnóstico (PULEO & ROBERTS, 1994).

A dosagem da CK-MB sérica foi utilizada muitos anos como padrão para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio – IAM - , (BHOLASINGH *et al.*, 2001), porém, algum tempo depois, verificou-se que a elevação sérica da concentração de CK-MB pode ocorrer devido a duas isoenzimas macromoleculares detectadas e diferenciadas

na análise eletroforética (ZGRAGGEN *et al.*, 2000). A 1ª delas, a macro CK-1, é definida como um complexo de CK-BB ou CK-MM ligado a IgG ou IgA, que ocorrem na banda entre a MM e a MB. A 2ª, é a macro CK-2, definida como um complexo oligomérico de origem mitocondrial e associado a neoplasias (SPIER & FRASSETO, 2002). Essas macroisoenzimas não são inibidas pelo anticorpo anti-M, nem quando colocadas a 45°C durante 20 minutos, pois a ligação às imunoglobulinas confere resistência térmica ao complexo, enquanto que a CK e CK-MB são dosadas numa temperatura de 37°C, desnaturando na temperatura da macro-CK (SAWABE *et al.*, 2001).

A liberação da CK-MB, na circulação, ocorre em torno de 40 a 60 minutos após a oclusão coronariana. Esse ritmo é lento, de forma que os valores da CK-MB, freqüentemente, permanecem dentro da faixa normal, nas primeiras 6 a 8 horas de evolução do acometimento cardíaco, apresentando um pico plasmático 16 a 18 horas após o início dos sintomas (CHEITLIN *et al.*, 1996), enquanto que a CK-T geralmente mostra sua atividade máxima em torno de 18 a 24 horas (GAMARSKI, 1996).

A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresenta elevação nos níveis de CK-MB, cerca de 6 a 8 horas após a intervenção cirúrgica, que persiste por 2 a 3 dias. A CK-MB por apresentar, normalmente, uma atividade muito baixa no sangue, facilita o estabelecimento de valores de referência (valores normais) e, por conseguinte, a delimitação dos valores de atividade que refletiriam precocemente a miocardite (PINCUS *et al.*, 1995) onde ocorre saída da isoenzima para o sangue, sem que tenha havido, necessariamente, necrose tecidual (RAMOS *et al.*, 1983), porém, se a atividade da CK-MB é menor ou igual a 6%, considera-se o músculo esquelético como responsável pela elevação enzimática (ROBERTS & KLEIMAN, 1994).

Jap *et al* (2000) descreveram o caso de uma paciente com aumento sérico da CK-MB, porém com eletrocardiograma normal. Posteriormente, foi verificado um tumor

ulcerativo ou adenocarcinoma de reto, concomitante com o aumento dos níveis de CK-BB detectado por eletroforese.

Martinez *et al* (2001) analisaram o caso de um paciente que possuía algumas características para IAM (precordialgia, CK e CK-MB aumentadas); mas que no entanto, possuía adenocarcinoma de próstata. Assim, a elevação da CK-MB era falso, porém, não detectado pelo método de imunoinibição, o qual não mede especificamente a fração CK-BB detectada por eletrofores (BHAYANA & HENDERSON, 1995).

O diagnóstico do IAM, mediante o emprego de biomarcadores, inclui a quantificação de proteínas estruturais do miocárdio e enzimas seletivas como a CK total e sua isoenzima CK-MB, que apresentam sensibilidade de 50% a 71%, especificidade de 86% a 100%, respectivamente (JUÁREZ *et al.*, 1998), e podem ajudar também a reconhecer mais precocemente o reinfarto ou a extensão do infarto (PIEGAS & AVEZUM JÚNIOR, 1997).

Dagher *et al* (1995) realizaram um estudo de observação com 3 grupos de indivíduos constituídos por 20 voluntários saudáveis, 20 pacientes com enfermidade pulmonar benigna e 48 com enfermidade pulmonar maligna. Todos os pacientes não apresentavam dano cerebral, muscular ou cardíaco. Foi determinada quantitativamente a CK e sua elevação mostrou associação altamente significativa com enfermidade pulmonar neoplásica em estado avançado. A presença da isoenzima CK-BB correlacionou-se com o estado avançado da neoplasia pulmonar. Os autores concluíram que a CK e a CK-BB podem ser consideradas como marcadores tumorais para doença pulmonar maligna.

A hepatite causada pela leptospirose é freqüente e está sempre associada a uma elevação nos níveis séricos de CK, ao passo que, na hepatite viral, a enzima está presente em concentrações normais (GONÇALVES, 1989).

Outras patologias de caráter infecto-contagioso e sistêmico podem também produzir alterações nos níveis de CK e CK-MB (SILVA, 1995), sendo que a presença desta última no soro, acima de determinados valores, é considerada como indicadora de dano do músculo cardíaco, ainda que, não necessariamente infarto (RAVEL, 1997). Por outro lado a ausência deste componente não afasta a hipótese de lesão cardíaca, quando o suprimento vascular estiver tão comprometido que não possibilite a difusão da enzima para a circulação geral (ANDRIOLO, 1989).

Na leptospirose humana à medida que a taxa de letalidade decresce com a utilização de recursos da terapêutica dialítica, viabilizando a redução do comprometimento renal, outras causas passam a assumir a responsabilidade pelo óbito: fenômenos hemorrágicos agudos (particularmente digestivos e pulmonares), septicemias associadas, que podem levar o indivíduo ao choque (cardiogênico, hipovolêmico ou séptico), arritmias e miocardite, geralmente, focal.

O comprometimento cardíaco na leptospirose ocorre sem manifestações clínicas evidentes, que são mascaradas pelo quadro toxêmico que o paciente desenvolve, mas que pode levar a uma complicação grave e conseqüente óbito, se não diagnosticado (por métodos clínicos e laboratoriais) e tratado adequadamente.

## 1.11 OBJETIVOS

### 1.11.1 Objetivo geral

- Investigar, através da análise quantitativa, o perfil da CK –MB sérica na leptospirose humana .

### 1.11.2 Objetivos Específicos

- Analisar a associação entre a variação da CK-MB na leptospirose humana ao diagnóstico laboratorial inespecífico da patologia;
- Associar as alterações músculo-esqueléticas, hepáticas e renais ao comprometimento cardíaco na leptospirose humana, através da análise quantitativa da CK, AST, ALT, uréia, creatinina e potássio séricos.

## **2 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1 CASUÍSTICA**

O presente trabalho, transversal, foi conduzido em 47 pacientes com suspeita clínica e diagnóstico sorológico confirmado de leptospirose, internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), nas enfermarias (ala - 3º oeste e 3º leste), CTI e setor de hemodiálise, no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

Os critérios abaixo descritos foram utilizados para incluir ou excluir a participação dos indivíduos no estudo.

#### **2.1.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes com suspeita clínica de leptospirose, de ambos os sexos, qualquer etnia e provenientes de qualquer município do Estado do Pará;
- Pacientes com tempo de evolução da patologia igual ou superior a oito dias;
- Pacientes com idade superior ou igual a treze anos;
- Ter assinado o termo de consentimento para participar do estudo (anexo A);
- Estar matriculado e internado no HUIBB;
- Ter preenchido a ficha clínico-epidemiológica (anexo D);
- Pacientes com diagnóstico sorológico positivo para leptospirose.

### **2.1.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes portadores de patologia cardíaca isquêmica primária;
- Pacientes que tenham referido história anterior ou qualquer sinal de precordialgia, cansaço e dispnéia antes de manifestarem a sintomatologia clínica de leptospirose;
- Pacientes com história anterior de cardiopatia de qualquer etiologia;
- Pacientes portadores de neoplasias de mama, TGI, pulmão, próstata, rins e/ou útero;

## **2.2 AMOSTRAS**

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, na região do antebraço, com seringa descartável de 10 mL, de onde se obteve uma quantidade de 5 mL de sangue, que foi colocada em tubos de ensaio, sem anticoagulante, devidamente identificados e armazenados em condições apropriadas.

### **2.2.1 Local de realização dos exames laboratoriais**

As amostras de sangue foram conduzidas ao Laboratório de Análises Clínicas do HUJBB e ao Laboratório Central (LACEN) para realização dos testes bioquímicos e sorológicos, respectivamente (anexo C).

## 2.3 MÉTODOS

### 2.3.1 Determinação quantitativa da atividade da CK-MB

O método utilizado para dosagem da isoenzima CK-MB foi o cinético ultra-violeta (UV) feita pelo autoanalisador marca Alcyon 300®, utilizando kits Alcyon® em soro de humanos, somente para uso diagnóstico *in vitro*.

A metodologia utilizada permite obter resultados exatos e precisos em curto espaço de tempo, pois o teste é realizado por automação à temperatura de 37°C. O kit utilizado proporciona reações, onde verificam-se que os anticorpos inibem a atividade da subunidade M até 2000 U/L de CK-MM.

Este procedimento pode superestimar os valores de CK-MB se a atividade da CK-BB no soro estiver bastante elevada. Contudo, a atividade da CK-BB está geralmente ausente no soro de indivíduos normais e em pacientes cardiopatas.

O fundamento deste método é baseado na determinação quantitativa da atividade enzimática da CK-MB acompanhado, paralelamente, de um método de imunoinibição em amostras biológicas (soro ou plasma), somente para diagnóstico *in vitro*.

Este procedimento baseia-se na inibição específica das subunidades CK-M com anticorpos monoclonais anti CK-M, que inibem tanto a enzima CK-MM como as subunidades M correspondentes a CK-MB e, ao mesmo tempo, não afeta a atividade da subunidade B da CK-MB e CK-BB. Este método é, então, utilizado para determinar quantitativamente a atividade CK-B. A complexação do anticorpo anti CK-M com a subunidade M resulta em perda da metade da atividade catalítica da molécula de CK-MB, portanto, a atividade de CK-MB na amostra é igual a 2 vezes a atividade da CK-B.

Os Valores Normais do teste laboratorial para dosagem da isoenzima CK-MB oscilam entre 0 - 25 U/L a 37°C.

### **2.3.2 Determinação quantitativa da CK**

O método utilizado para dosagem da CK foi o cinético ultra-violeta (UV) feita pelo autoanalisador marca Alcyon®. O ensaio de CK é utilizado para a quantificação de CK em soro de humanos *in vitro*, utilizando kits Alcyon®.

O método baseia-se no princípio de que a CK, presente na amostra, catalisa a transferência de um grupo fosfato de alta energia a partir da creatina fosfato para o ADP. O ATP é produzido nesta reação é, subseqüentemente, utilizado para fosforilar a glicose produzindo glicose-6-fosfato (G-6-P) na presença da hexoquinase. A G-6-P é, então, oxidada pela glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PDH) com redução concomitante de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) para nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), que é proporcional a atividade de CK na amostra.

Os Valores Normais do teste laboratorial para dosagem da CK sérica obedecem o seguinte intervalo de referencia: homem (38 a 174 U/L) e mulher (26 a 140 U/L).

### **2.3.3 Determinação quantitativa da AST**

O método utilizado para dosagem da AST foi o cinético ultra-violeta (UV) feita pelo autoanalisador marca Alcyon 300®, utilizando kits Analisa Diagnóstica®, no soro de humanos, somente para diagnóstico *in vitro*

A AST catalisa a transferência do grupo amina do aspartato para o cetoglutarato com formação de glutamato e oxalacetato. O oxalacetato é reduzido a malato por ação da malato desidrogenase (MDH), enquanto que, a coenzima NADH é oxidada a NAD<sup>+</sup>. A atividade da AST na amostra é calculada com base na redução, quando o NADH se transforma em NAD<sup>+</sup>.

Os Valores Normais do teste laboratorial para dosagem da AST no soro ou plasma é de até 42 U/L.

#### **2.3.4 Determinação quantitativa da ALT**

O método utilizado para dosagem da ALT foi o cinético ultra-violeta (UV) feita pelo autoanalisador marca Alcyon 300®, no soro de humanos, somente para diagnóstico *in vitro*.

A ALT catalisa a transferência do grupo amina da alanina para o cetoglutarato com formação de glutamato e piruvato. O piruvato é reduzido a lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD<sup>+</sup>. A atividade da ALT na amostra é calculada com base na redução, quando o NADH se transforma em NAD<sup>+</sup>.

Os Valores Normais do teste laboratorial para dosagem da ALT no soro de humanos são de, até, 41 U/L.

### 2.3.5 Determinação quantitativa de creatinina

O método utilizado foi o sistema colorimétrico para quantificação da creatinina no soro, utilizando kits Doles®.

Os Valores Normais, do teste laboratorial, para dosagem da creatinina sérica no soro de humanos é de 0,6 a 1,2 mg/ dL .

### 2.3.6 Determinação quantitativa da uréia

O método utilizado foi o sistema colorimétrico (Berthelot) para quantificação da uréia no soro *in vitro*, utilizando kits Celm®.

A uréia, na presença da urease forma o carbonato de amônio que, posteriormente, reage com o salicilato e o hipoclorito de sódio na presença de nitroprussiato de sódio originando o azul de indofenol. A intensidade da cor formada é diretamente proporcional à concentração de uréia na amostra.

Os Valores Normais, do teste laboratorial, para dosagem da uréia sérica no soro de humanos é de 10 a 50 mg/ dL .

### 2.3.7 Determinação quantitativa do potássio sérico

O método utilizado foi o sistema colorimétrico (Berthelot) para quantificação do potássio no soro *in vitro*, utilizando kits Celm®.

Os Valores Normais do teste laboratorial para dosagem do potássio sérico está no intervalo de referencia de 3,5 a 5,5 mEq/L.

### **2.3.7 Pesquisa de anticorpos**

A pesquisa de anticorpos foi realizada a partir do 8º dia de evolução da doença, pelo método sorológico de macroaglutinação, utilizando soro de indivíduos com suspeita clínica de leptospirose, o qual foi posto em contato com um painel de antígenos padronizados, correspondentes aos sorotipos de leptospiras mais freqüentes em nossa região.

### **2.3.8 Análise estatística**

Os dados coletados foram analisados pelo teste estatístico qui-quadrado com correção de Yates e teste G, através do programa Bio Estat 3.0, com nível de significância de 0,05%.

### **2.3.6 Aspectos éticos:**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA (anexo E) e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (anexo F), como requisito básico para realização de coleta de dados.

Todos os participantes do estudo foram informados de maneira clara e objetiva acerca da leptospirose em humanos (anexo D), e também sobre:

- Os dados gerais da pesquisa;

- A importância de um diagnóstico precoce do comprometimento da função cardíaca;
- Os resultados dos seus exames;
- O encaminhamento para um serviço de cardiologia caso o resultado do exame tenha apontado para essa necessidade

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS

Dos 47 pacientes incluídos neste estudo, 39 (83%) foram do sexo masculino e 8 (17%) do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 25 anos, com valor mínimo de 16 anos e máximo de 58.

#### 3.2 ANÁLISE QUANTITATIVA DA CK-MB SÉRICA

Na tabela 1, os pacientes foram agrupados de acordo com os valores de CK-MB normais ou aumentados. A enzima apresentou valores normais em 41 (87,2%) pacientes e com níveis elevados em 6 (12,8%).

**Tabela 1** – Distribuição da CK-MB em pacientes com leptospirose internados no Hospital no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

CKMB	n	%
Normal	41	87.23
Aumentada	6	12.77
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Teste  $X^2$  (Yates) = 24.596; G.L. = 1; p = 0.0000

n = número de indivíduos com leptospirose

% = resultados expressos em porcentagem

### 3.3 ANÁLISE QUANTITATIVA DA ENZIMA CK E SUA RELAÇÃO COM A CK-MB

A tabela 2 mostra os resultados obtidos através da análise quantitativa da CK relacionada à CK-MB, onde, do total de casos, 34 (73,2%) apresentou CK e CK-MB em níveis normais, 7 (14,9%) com CK aumentada e CK-MB normal, 4 (8,5%) com CK e CK-MB aumentadas e 2 (4,2%) com CK normal e CK-MB aumentada.

**Tabela 2** - Distribuição da CK-MB e da CK em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

CKMB	CK	CK	Total
	(Normal)	(Aumentada)	
Normal	34	7	41
Aumentada	2	4	6
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>11</b>	<b>47</b>

*Teste-G (Yates) = 3.9807; G.L. = 1; p = 0.0460*

### 3.4 ANÁLISE QUANTITATIVA DAS TRANSAMINASES (AST E ALT) E SUA RELAÇÃO COM A CK-MB

Nas tabelas 3 e 4, respectivamente, os pacientes foram distribuídos de acordo com os níveis de AST, ALT e CK-MB normais ou aumentados.

### 3.4.1 Análise quantitativa da AST e CK-MB

Na tabela 3, dos 47 pacientes, 34 (72,3%) apresentaram AST elevada e CK-MB normal; 7 (14,9%) com AST e CK-MB normais e 6 (12,8%) com AST e CK-MB elevadas.

**Tabela 3** - Distribuição da CK-MB) e da AST em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém/PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

CKMB	AST (Normal)	AST (Aumentada)	Total
Normal	7	34	41
Aumentada	-	6	6
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>40</b>	<b>47</b>

*Fonte: Autor*

### 3.4.2 Análise quantitativa da ALT e CK-MB

Na tabela 4, dos 47 pacientes, 27 (57,4%) apresentaram ALT alterada e CK-MB normais; 14 (29,8%) com ALT e CK-MB normais e 6 (12,8%) com ALT e CK-MB elevadas.

**Tabela 4** – Distribuição da CK-MB e da ALT em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

CKMB	ALT (normal)	ALT (Aumentada)	Total
Normal	14	27	41
Aumentada	-	6	6
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>33</b>	<b>47</b>

*Fonte: Autor*

### 3.5 ANÁLISE DO POTÁSSIO SÉRICO E SUA RELAÇÃO COM A CK-MB

Na comparação entre os valores de potássio sérico e os níveis de CK-MB (Tabela 5), percebe-se que do total de pacientes, 24 (51,1%) apresentaram hipocalemia e CK-MB normal; 17 (36,2%) com potássio e CK-MB normais; 3 (6,4%) com hipocalemia e CK-MB elevada, 2 (4,2%) com potássio normal e CK-MB elevada e 1 (2,1%) com hipercalemia e CK-MB elevada.

**Tabela 5** - Distribuição da CK-MB e do potássio em pacientes com leptospirose internados HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

Potássio	CKMB (Normal)	CKMB (Aumentada)	Total
Normal	17	2	19
Aumentada	0	1	1
Diminuída	24	3	27
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>6</b>	<b>47</b>

*Fonte: Autor*

### 3.6 ANÁLISE QUANTITATIVA DA URÉIA SÉRICA E SUA RELAÇÃO COM A CK-MB

Na tabela 6, os pacientes foram distribuídos de acordo com os níveis normais, aumentados ou diminuídos de uréia e CK-MB. Os resultados mostram que, do total de pacientes, 26 (55,3%) apresentaram uréia elevada e CK-MB normal, 14 (29,8%) com uréia e CK-MB normais, 4 (8,5%) com uréia e CK-MB elevadas, 1 (2,1%) com hipoazotemia e CK-MB elevada, 1 com uréia normal e CK-MB elevada e 1 com hipoazotemia e CK-MB normal.

**Tabela 6** - Distribuição da CK-MB e da uréia em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

Uréia	CKMB (Normal)	CKMB (Aumentada)	Total
Normal	14	1	15
Aumentada	26	4	30
Diminuída	1	1	2
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>6</b>	<b>47</b>

*Teste-G (Williams) = 1.6023; G.L. = 2; p = 0.4488*

*Fonte: autor*

### 3.7 ANÁLISE QUANTITATIVA DA CREATININA SÉRICA E SUA RELAÇÃO COM A CK-MB

Na tabela 7, os pacientes foram agrupados de acordo com os níveis de creatinina e CK-MB normais ou aumentados. Constatou-se que dos 47 pacientes, 25 (53,2%) revelaram creatinina elevada (hipercreatinemia) e CK-MB normal; 16 (34%) com creatinina e CK-MB normais; 4 (8,5%) com creatinina e CK-MB elevadas e 2 (4,2%) com creatinina normal e CK-MB elevada.

**Tabela 7** - Distribuição da CK-MB e da creatinina em pacientes com leptospirose internados no HUIBB – Belém-PA no período de janeiro de 2002 a junho de 2003.

CKMB	Creatinina (Normal)	Creatinina (Aumentada)	Total
Normal	16	25	41
Aumentada	2	4	6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>29</b>	<b>47</b>

*Teste-G (Williams) = 0.0000; G.L. = 2; p=0,9999*

*Fonte: Autor*

#### 4 DISCUSSÃO

A partir da descrição dos primeiros casos de leptospirose, no final do século passado, diversos pesquisadores têm-se deparado com dificuldades para estabelecer os diagnósticos precoce e de certeza (UIP *et al.*, 1992).

Observamos que a incidência da patologia foi maior em indivíduos do sexo masculino (83%) em relação ao feminino. Dados semelhantes foram descritos por Lomar *et al* (1999) onde observou que 80 a 90% dos pacientes acometidos de leptospirose pertencem ao sexo masculino. Acredita-se que este achado decorra da maior participação dos homens em situações ou práticas que facilitem o contato com as fontes de infecção (MORITZ, 1992), das quais é focalizada a importância da veiculação hídrica na transmissão da doença a do rato como elemento transmissor da patologia (REZENDE *et al.*, 1997).

O diagnóstico clínico da leptospirose é caracterizado por febre alta, dor muscular intensa, icterícia, comprometimento renal e distúrbios hemorrágicos (JAWETZ *et al.*, 2000). Neste estudo, a maioria dos pacientes (93,6%), apresentou a sintomatologia da doença de início súbito, com um período, em média, de 1 semana até a internação, que ocorria geralmente com advento de icterícia, febre intermitente, mialgia de panturrilha e mudança do volume urinário. De maneira semelhante, outros autores como Molnár *et al* (2000), Nepai (2001) e Maroto *et al* (1999) identificaram os mesmos achados clínicos.

Sufusões conjuntivas e hemoptise foram os distúrbios hemorrágicos encontrados, sendo que a hemoptise foi relatada com maior frequência nos pacientes internados em CTI. Segundo Meira (1991), esses fatos são justificados pelo dano capilar difuso que

ocorre na leptospirose com manifestações hemorrágicas envolvendo múltiplos órgãos, tais como: rins, fígado, coração, pulmões, músculo-esquelético e intestinos.

Guivarch *et al* (1982) relataram que a causa de morte em pacientes com leptospirose se deve na maioria das vezes a IRA, hemorragia grave, comprometimento pulmonar severo, choque séptico com diminuição da resistência vascular sistêmica e choque cardiogênico, provavelmente ocasionado pela miocardite. No entanto, dois pacientes envolvidos no estudo foram a óbito devido à falência renal e respiratória associadas

Segundo Rezende *et al* (1997), a insuficiência renal aguda na leptospirose, pode ser provocada por fatores extra-renais, como hipovolemia, hipotensão arterial e também pela necrose tubular aguda, o que vem explicar, a elevação da uréia e da creatinina, observadas em 61,7 e 63,8% dos pacientes, respectivamente, porém sem nenhuma significância estatística quando relacionada à CK-MB ( $p > 0,05$ ).

Silva *et al* (1995) analisaram o nível sérico de potássio em 50 pacientes leptospiróticos, destes, 66% apresentaram hipocalemia, e nos demais, 34%, os níveis estavam normais. Resultados semelhantes foram encontrados entre os pacientes selecionados, no qual 57,4% apresentaram hipocalemia e apenas 1 (2,1%) com hipercalemia. Os demais, cursaram com níveis normais de Potássio sérico. Não se aplicou testes de significância estatística do Potássio em relação à CK-MB, pelo fato de nenhum paciente ter apresentado CK-MB normal e Potássio elevado. Vale ressaltar que, níveis baixos de potássio podem ocasionar danos ao organismo, causando morte súbita por parada miocárdica (MILLER & GONÇALVES, 1999)

Costa (1987) descreveu a elevação dos níveis das transaminases no curso da leptospirose. Os níveis das transaminases AST e ALT, foram elevadas em 72,3% e 57,4%, respectivamente, coincidindo com os dados do autor. Porém, não se pode afirmar que a

elevação de AST encontrada seja de origem cardíaca, por não se tratar de uma enzima órgão-específica, e, principalmente, pelo aumento observado na ALT (RAVEL, 1997).

Observamos que os níveis séricos de CK e CK-MB apresentaram valores normais em 72,3% dos pacientes, e com valores acima do normal, para as duas enzimas, em 8,5% dos casos, onde os valores de CK-MB estavam acima de 6% do normal. Foi observado significância estatística ( $p < 0,05$ ) na correlação entre as duas enzimas.

Jones e Swaminathan (1990) relataram que nos processos patológicos da musculatura esquelética, são observadas elevações séricas da atividade enzimática da CK e da CK-MB, sendo que os valores desta última, não pode exceder mais que 6% do valor normal máximo, para que confirme lesão músculo-esquelética e ausência lesão miocárdica.

Machado *et al* (1995) realizaram estudo prospectivo, para análise da CK-MB, em 69 pacientes com leptospirose. Destes, 35 (50,6%) apresentaram a enzima elevada. No entanto, obtivemos, apenas, 6 (12,77%), do total de 47 pacientes com a enzima elevada.

As alterações cardíacas nas doenças infecto-contagiosas podem surgir com disfunção sistólica, em decorrência da deterioração dos cardiomiócitos de forma progressiva e também pela agressão das endotoxinas bacterianas sobre a membrana plasmática dessas células (cardiomiócitos), com conseqüente liberação da CK-MB e outras enzimas para luz a dos vasos (ROBINS *et al.*, 1996).

Neste estudo, transversal, foi coletada uma única amostra de sangue dos pacientes na fase aguda da doença, que corresponde ao início da 2ª semana de evolução, momento em que o coração já se encontra acometido.

Segundo Escosteguy *et al* (1991), o envolvimento cardíaco na leptospirose humana pode ocorrer, freqüentemente, através de uma miocardite aguda que, na maioria das vezes, não é acompanhada por alterações significativas cardíacas significativas, e como

colhemos amostras de sangue dos pacientes na fase aguda da doença, que corresponde ao início da 2ª semana de evolução, momento em que o coração já se encontra acometido, isto explica a razão pelo qual observamos que 87,23% dos pacientes não apresentaram elevações séricas da CK-MB, portanto sem alterações aparentes da função cardíaca.

Andriolo (1989) relata que a ausência desta enzima no plasma não afasta a hipótese de lesão miocárdica, pois em determinadas situações o suprimento vascular pode estar tão comprometido, que não possibilita sua difusão para a circulação geral.

Favaretto & Mercadante (1999) descreveram que a difusão de substâncias irá ocorrer somente quando houver diferença de concentração entre os dois meios, caso contrário, não ocorrerá migração de moléculas em nenhum sentido, a não ser, que haja uma necessidade da mesma por parte da célula. Porém, neste caso, ocorrerá entrada da substância por transporte ativo, ou seja, contra um gradiente de concentração.

Baseado nos princípios da biologia celular e das leis de permeabilidade da membrana plasmática, supostamente houve lesão de cardiomiócitos pela endotoxina bacteriana, pela injúria isquêmica e/ou anóxia dos tecidos com liberação da CK-MB para o interstício. Porém, devido a vasculite generalizada e o aumento da permeabilidade capilar que ocorrem com frequência na doença, e que proporciona a saída de líquido do espaço intravascular para o interstício, provocando a formação do edema endotelial e levando a hemoconcentração, este fato dificultaria a passagem da CK e CK-MB para o espaço intravascular, ficando, as mesmas, acumuladas no interstício contribuindo para retenção de plasma no espaço intersticial.

## CONCLUSÕES

- Observou-se que não houve aumento da CK-MB na maioria dos pacientes com leptospirose. Portanto, a enzima não pode ser indicadora de lesão miocárdica na referida doença.
- Entre os pacientes que apresentaram CK-MB e CK elevadas no curso da doença, observou-se significância estatística ( $p < 0,005$ ) na correlação entre as enzimas, porém os valores elevados de CK-MB não foram de origem músculo-esquelética.
- Não houve associação entre os danos hepáticos, baseado nas elevações de AST e ALT, que possam estar relacionados à CK-MB, assim como, também não houve associação entre os danos renais, baseado nas alterações de uréia creatinina e potássio, que possam estar relacionados à lesão miocárdica.

**REFERÊNCIAS:**

- ADAIR, O. V. ; HAVRANECK, E. P. Miocardite. In: STEIN, R. A. **Segredos em cardiologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p. 165-168.
- ALVES, V. A . F. ; VIANNA, M. R. ; YASUDA, P. H. ; BRITO, T. Detection of leptospiral antigen in the human liver and kidney using un imunoperoxidase staining procedure. **Journal Clinical Pathologic**, v. 151, p.125, 1987.
- ANDRIOLO, A. Enzimas. In: CARRAZZA, F. R. **Laboratório em pediatria: interpretação clínica**. v.31, São Paulo: Sarvier, 1989. p. 39 - 40, 48 - 50.
- ARTIGOU, J. Y. ; CHAUVET, J. P. ; CLERQUE, F. ; DROBINSKI, G. ; GROSGOGÉAT, Y. Acute myocarditis disclosing leptospirosis, **Annales de Cardiologie et d'Angéologie**, v. 35, issue 7, p. 387 –389, July – September, 1986.
- BELÉM. Secretaria Municipal de Saúde. Departamento de Vigilância à Saúde. Sistema de informação de agravos notificáveis. **Centro de controle de zoonoses**. Belém, Secretaria Municipal de Saúde, 2003.
- BENENSON, A . S. Leptospiroses. In: BENENSON, A . S. **Controle das enfermidades transmissíveis no homem**. 14 ed. , Washington: Organização Pan-americana de Saúde, 1987, p. 285 – 288.
- BHAYANA, V. ; HENDERSON, A. R. ; Biochemical markers of myocardial damage. **Clinical Biochemical**, v.28, p. 1 – 29, 1995.
- BHOLASINGH, R. ; WINTER, R. J. ; FISCHER, J. C. ; KOSTER, R. E. ; PETERS, R. J. G. ; SANDERS, G. T. Safe discharge from the cardiac emergency room with a rapid rule out myocardial infarction protocol using serial CK-MB mass. **Heart**, v. 85, p. 143 – 148, 2001.
- BIASE, L. ; CURTIS, G. ; PAPANONI, S. ; SCIARRA, D. ; CAMPA, P. P. Fatal leptospiral myocarditis. **Giornale Italiano di Cardiologia**, v. 17, issue. 11, p. 992 – 994, November, 1987.
- BIER, O. Espiroquetas e espiroquetoses. In: BIER, O. **Microbiologia e imunologia**. 24 ed. , São Paulo: Melhoramentos, 1990. p. 742 – 746.

BOULOS, M. ; CAMARGO, E. D. ; BOULOS, M. I. C ; TOSTA, C. E ; TOSTA, E. ; CARDOSO, B. ; SANTOS, S. T ; SILVA, M. V. ; GALPERIN, C. Leptospirose no baixo Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 1, p. 430, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Manual de leptospirose**. 2 ed. , Brasília, Fundação Nacional de Saúde, 1995. p. 98.

BRITO, M. G. ; MAROTTO, S. H. C. ; RODRIGUES, L. C. G. ; RESENDE, S. M. ; ALMEIDA, G. A . **Manual de leptospirose**. Belo Horizonte, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 1998. p. 43 – 78.

BRITO, T. ; MORAIS, C. F. ; YASUDA, P. H. ; LANCELLOTTI, C. P. ; HOSHINO-SHIMIZU, S. ; YAMASHIRO, E. ; ALVES, V. A. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen, **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 81, issue. 3, p. 207 – 214, June, 1987.

BURTH, P. Toxinas na leptospirose. **Universidade Federal Fluminense (UFF) - PROPP. Coordenadoria de Pesquisa - 1997**  
Disponível em: < <http://www.propp.uff.br/burth.htm> >  
Acesso em: 16 Aug. 2002.

CAMARAZANO, A. C. A. ; HENRIQUES, L. M. G. ; Uma macromolécula capaz de alterar o resultado da CK-MB e induzir ao erro diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 143-147. 1996.

CARVALHO, J. E. M. ; MARCHIORI, E. S. ; SILVA, J. B. G. ; SOUZA NETO, B. A. ; TAVARES, W. P. A. V. Comprometimento pulmonar na leptospirose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 25. n.1, p. 21-30, 1992.

CHEITLIN, M. D; SOKOLOW, M.; MCLLOY. M. B. Doença miocárdica. In: CHEITLIN, M. D; SOKOLOW, M.; MCLLOY. M. B **Cardiologia Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Prentice – Hall do Brasil, 1996, p. 508 – 513.

CINCO, M. ; VECILE, E. ; MURGIA, R. ; DOBRINA, P. ; DOBRINA, A. *Leptospira interrogans* and *Leptospira* peptidoglycans induce the release of tumor necrosis factor  $\alpha$  from human monocytes. **Federation of European Microbiological Societies**. v. 138, p. 211 –214, 1996.

COELHO, J. C. ; CÉSAR, K. L. V. ; CUNHA, M. D. Perfil epidemiológico da leptospirose no município de Belém do Pará no período de 1994 a 1998. **Trabalho de Monografia**. Universidade Estadual do Pará. p. 9, Belém, 2000.

COSTA, E. A. S. Estudo eletrocardiográfico na leptospirose humana. **Trabalho de Dissertação**. Escola Paulista de Medicina. p. 4 e 7, São Paulo, 1987.

COURTIN, J.P ; POUBEAU, P ; FRANCIA, M.D. ; JARLET, E. ; MICHAULT, A ; AMAT, C ; ARVIN-BÉROD, C. Hémorragiae alvéolaire diffuse et myosite au cours d'une leptospirose. **Revue des Maladies Respiratoires**. , Paris. v. 11. p. 601-603, 1994. France.

DAGHER, A. L. ; MORETTI, L. M. Elevación sérica de la creatinaquinasa y sus isoenzimas em enfermedad pulmonar neoplásica. **Trabajo del monografía**. Universidad Central de Venezuela Caracas; p. 39, 1995.

DAHER, E. F ; NOGUEIRA, C. B. Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 327 – 332, 2000. Nov – Dec. Brazil.

DAHER, F. E ; OLIVEIRA NETO, F. H ; RAMIREZ, S. M. Evaluation of hemostasis disorders and anticardiolipin antibody in patients with severe leptospirosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo , v. 44, n. 2, p. 85 – 90. 2002. Marc – Apr. Brazil.

DOUVIER, J. J. ; LEDAIN, L. ; BESSE, P. Leptospirosis with isolated cardiac manifestations. **La Semaine Des Hopitaux: organe fondee par l'association d'enseignement medical des hopitaux de Paris**, v. 60, issue 10, p. 701 – 702, March, 1984.

DUARTE, F. Patologia da leptospirose: ensaio de correlação anátomo-clínica. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, v.66, n. 4, p. 325-334, 1992.

EDWARDS, C. N. ; NICHOLSON, G. D. ; HASSEL, T. A. ; EVERARD, C. O. ; CALLENDER, J. Leptospirosis in Barbados. a clinical study. **The West Indian Medical Journal**, v. 39, issue. 1, p. 27 – 34, March, 1990.

ELIAS, D. O ; SOUZA, M. H. Novos marcadores bioquímicos de injúria miocárdica. **cardiologia**, 1999.

Disponível em: < <http://www.perflin.com/artigos98/markers.htm> >

Acesso em: 11/12/2002.

ESCOSTEGUY, C. C. ; MANSUR, E. M. ; ALVES, M. L. M. ; COUTO, A. A ; OLIVEIRA, G. M. M. ; ABI-CHAIBEN, L. M ; CARVALHO, M. A. ; GONÇALVES, A. J. R. ; Análise do envolvimento cardíaco na leptospirose. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, v. 65. p. 42-48, 1991.

FAVARETTO, J. A. ; MERCADANTE, C. Fundamentos químicos das células. In: FAVARETTO, J. A. ; MERCADANTE, C. **Biologia**. São Paulo: Moderna, 1999, p. 26 -27.

GAMARSKI, R. Marcadores de necrose miocárdica. **Medstudents: artigos-clínica: cardiologia**, 1996.

Disponível em: < <http://www.medstudents.com.br> >

Acesso em: 15 Aug. 2002.

GONÇALVES, A. J. R. ; ROZENBAUM, R. ; Leptospiroses: mudanças nos padrões clínicos e anátomo-patológicos na cidade do Rio de Janeiro após grande epidemia de 1988. causas e conseqüências. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina**, v. 24, p. 163, 1991.

GONÇALVES, R. Leptospirose: reflexões sobre o espectro grave, **Arquivos Brasileiros de Medicina**, v. 63, n. 6, p.453 - 459, 1989.

GUIVARCH, G. ; LE GALL, J. R. ; REGNIER, B. ; JARDIN, F. Shock during leptospirosis icterohaemorrhagica. Four cases (author's transl), **La Nouvelle Presse Medicale**, v. 11, issue 11, p. 837 - 839, March , 1982.

HERDY, G. V. H. ; SILVA, J. J. P. ; MARINS, A. B ; FERRARI, A. E. H. ; Envolvimento cardíaco na leptospirose grave. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 24. p. 163, 1991.

JAP, T. S. ; WU, Y. C. ; HO, D. M. ; CHIANG, H. Spuriously high CK-MB isoenzyme activity mimicking acute myocardial infarction in a patient with adenocarcinoma of the rectum. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 63, n. 5, p. 413 -7, 2000.

JAWETZ, M. ; ADELBERG. Leptospiroses . in: JAWETZ, M. ; ADELBERG. **Microbiologia médica**, 21 ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000 . p. 236 - 237.

- JONES, M.G ; SWAMINATHAN. ; Bioquímica clínica da creatinoquinase. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 23, n. 3 . p. 82-86, 1990.
- JUÁREZ, U. ; TREJO, W. ; WENDY, M. ; CONTRERAR, G. ; CÁRDENAS, M. ; Utilidad de la determinación de mioglobina, isoenzima MB de creatinafosfocinasa, deshidrogenasa láctica y aspartato aminotransferasa, en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio. **Archivos del Instituto de Cardiología**, México. v. 63, n. 3, p. 214-217, 1998.
- KUMAR, N ; RATNARAJ, J ; ROY, C ; SIVAKADAKSHAM, N ; KURMAR, M . N. Acute cardiovascular manifestations of leptospirosis. **Indian Heart Journal** ; v. 51, n. 4, p. 435 – 437. 1999. Jul – Aug.
- LINS-LAINSON, Z. C. ; LEÃO, R. N. Q. Leptospiroses. In: VERONESI, R. ; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**, v.2, São Paulo: Atheneu, 1999. p.1493 – 1494.
- LINS, Z. C. Contribuição do Instituto Evandro Chagas no campo das leptospiroses. **Hiléia Médica**. v. 8, n. 1, p. 44 – 45, 1987.
- LINS, Z. C. ; LOPES, M. I. ; MAROJA, O. M. Epidemiologia das leptospiroses com particular referência à Amazônia brasileira. **Revista do Instituto Evandro Chagas**, v.2, p. 733 – 764, 1986.
- LOMAR, A. V. ; VERONESI, R. ; BRITO, T. ; DIAMENT, D. ; Leptospiroses. In: VERONESI, R. ; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**, v.2, São Paulo: Atheneu, 1999, p. 987-1000.
- LOPES, A. A ; COSTA, E ; COSTA, Y. A ; BINA, J. C ; SACRAMENTO, E. ; The association between serum potassium at hospital admission and the case fatality rate of leptospirosis in men. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 217-220, 2001.
- MACHADO, E. S. ; FERES, J. G. F. ; FEIJÓ, L. A. ; ANDRADE, J. ; NOGUEIRA, S. ; A. Is CK-MB isoenzyme useful for diagnosis of cardiac involvement in icteric leptospirosis? **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 461-465, 1995.
- MAROTTO, P. C ; NASCIMENTO, C. M ; ELUF NETO, J ; MAROTTO, M. S ; ANDRADE, L ; SZTAINBOK. J ; SEGURO, A. C. ; Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. **Clinical Infections Diseases E.U.A**, v. 29, n. 6, p. 1561-1563, 1999.

MARTINEZ, C. G. J. ; ORTEGA, B. ; RUEDA, G. M. Can a próstata adenocarcinoma simulate an acute myocardial infarction? **Medical Clinic**. Barcelona, v. 99, n. 14, p. 583 – 40, 2001.

MARTINS, F. S. V ; CASTIÑEIRAS, T. M. P. P. **Centro de Informação em Saúde para Viajantes- 1997**

Disponível em: < [http:// www.cives.com.br/leptospiroses.html](http://www.cives.com.br/leptospiroses.html) >

Acesso em: 10 Aug. 2001.

MATOS, H. J ; CARVALHO, F. G ; VIEIRA, A. R. M ; PEREIRA, S. M. I. S ; LAWELINO, M. R ; RIOS, G. A. J. Alterações histológicas miocárdica na leptospirose. **Arquivos Brasileiros de Medicina**. V. 59, n. 5, p. 305 –308, 1985.

MEIRA, A. D. Leptospirose. In: MEIRA, A. D. **Clínica de doenças tropicais e infecciosas**. Rio de Janeiro, Ed. Interlivros, 1991, p. 207- 220.

MENNECIER, B ; RICHTER, S ; DIETEMANN, A ; PAULI, G. ; Une pleuro-pneumopathie sévère révélant une leptospirose. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 17, n. 5, p. 969 – 972 ; 2000. Nov. France.

MEUTER, K. P. ; WEIHRAUCH, T. R. ; KÖHLER, H. ; GÑANDIGER, H. P. Severe course of an infection with *Leptospira grippotyphosa* (author's transl), **Medizinische Klinik**, v. 71, issue 15, p. 631- 634, April , 1976.

MIGUEL JUNIOR, A. Miocardite aguda – leptospirose. **Roteiro em Cardiologia**. São Paulo: Byk, 1997, p. 253 – 254.

MILLER, O. ; GONÇALVES, R. R. Bioquímica do Sangue: enzimas. In: MILLER, O. ; GONÇALVES, R. R. **Laboratório para o clínico**. 8 ed. , São Paulo: Atheneu. 1999, p. 62 – 65.

MIMS, C. A. ; PLAYFAIR, J. H. L. ; ROITT, I. M. ; WAKELIN, D. ; WILLIAMS, R. Zoonoses multissistêmicas. In: MIMS, C. A. ; PLAYFAIR, J. H. L. ; ROITT, I. M. ; WAKELIN, D. ; WILLIAMS, R. **Microbiologia médica**. São Paulo: Manole, 1995, p. 8.

MOLNÁR, E. ; MOLNÁR, L. ; NEGRÃO, A. M. G. ; R., M. C. Considerações sobre o diagnóstico da leptospirose no homem e algumas espécies animais. **Revista Pará-Médico**. V. 14, n.1. p.35-41. 2000.

MORITZ, R.D. ; Leptospirose: evolução e prognóstico. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 21, n. 4, p. 181-183, 1992.

MURRAY, P. R ; DREW, W. L. ; KOBAYASHI, G. S ; THOMPSON, J. H. Leptospira. In: MURRAY, P. R ; DREW, W. L. ; KOBAYASHI, G. S. ; THOMPSON, J. H. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, . p. 177 – 178.

NEPAI. Leptospiroses. **Textos científicos**. 2001  
Disponível em: < <http://www.lika.ufpe.br/nepai/textos/leptospirose/> >  
Acesso em: 24 Jul. 2002.

PIEGAS, L. S. ; AVEZUM JUNIOR, A. Enzimas. In: GHORAYEB, N. ; MENEGHELO, R. S. **Métodos de Diagnósticos em Cardiologia**. São Paulo: Atheneu, 1997, p. 261 – 268.

PINCUS, R. M. ; ZIMMERMAN, H. J. ; HENRY, J. B. Enzimologia clínica. In: HENRY, J. B. **Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais**. 18 ed, São Paulo: Manole LTDA, 1995, p. 317 – 318.

PINHEIRO, F. P. ; ROSA, A. P. T ; LEÃO, R. N. Q. Patologia tropical na Amazônia. In: VERONESI, R. ; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**, v.2, São Paulo: Atheneu, 2002, p. 1501-1534.

POLOTSKI, I. E. ; SEMENOVICH, V. N. ; KOMAROVA, D. V. STOJANOVA, N. A. ; UDALOVA, G. V. Clinico-morphological characteristics of leptospirosis, **Arkhiv Patologii**, v. 45, issue 5, p. 48 – 45, 1983.

PULEO, P. R ; ROBERTS, R. Plasma enzymes in acute myocardial infarction. In: FRANCIS, G.S. ; ALPERT, J.S. ; BURCHELL, H. B. **Modern coronary care**. U.S.A: Little Brown, 1994, p. 95.

RAGNAUD, J. M. ; MORLAT, P. ; BUISSON, M. ; LONGY-BOURSIER, M. ; MONLUN, E. ; WONE, C. ; LEBRAS, M. ; BEYLOT, J. ; AUBERTIN, J. Epidemiological, clinical, biological and developmental aspects of leptospirosis: apropos of 30 cases in Aquitaine. **La Revue de Medicine Interne / Fondée ... par la Societe Nationale Française de Medicine Interne**, v.15, issue. 7, p. 452 – 459, 1994.

RAMACHANDRAN, S. ; PERERA, M. V. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis, **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, issue 1, p. 56 – 59, 1977.

RAMOS, A. C. ; ELIAS, P. R. P. ; BARRUCAND, L ; LOPES, P.F.A ; SILVA, J. A. F. ; Contribuição da isoenzima MB da creatinofosfoquinase para o diagnóstico da miocardite diftérica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 41, n. 6, p. 451-452, 1983.

RAVEL, R. Cardiopatias. In: RAVEL, R. **Laboratório clínico: aplicações clínicas de dados laboratoriais**. 6 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, . p. 294 –297.

REZENDE, M. B. , COSTA, C. A. ; LOBÃO, A. ; MELO, G. B. Primeiros casos de leptospirose diagnosticados sorologicamente em Belém (Pará – Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. Lisboa, v. 23, n. 12, p. 245 – 247, 1966.

REZENDE, M. B. ; LINS, Z. C. ; BICHARA, C. N. C. ; LEÃO, R. N. Q. ; COSTA, P. M. ; REZENDE JUNIOR, A. B. ; Leptospirese. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: Cejup, 1997, p. 507-521

ROBERTS, R. ; KLEIMAN, N. S. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a new diagnostic mind set. **Circulation**, v. 89, p.872-881, 1994.

ROBBINS, S. L. ; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. K. Distúrbios hemodinâmicos, trombose e choque. In: ROBBINS, S. L. ; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. K. **Patologia estrutural e funcional**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 43 – 46.

ROGULJIC, A ; SAFWAN, T ; SEPAROVIC, V. Creatiekinase-BB activity in malignant tumors and in sera from patients with malignant diseases. **Tumori**, v.75, p. 537 – 541, 1989.

SAWABE, S. ; HARA, K. ; MAEKAWA, M. High creatine MB concentration and activity in patients with rhabdomyosarcoma. **Risho Byori**, v. 47, n. 11, p. 1079 – 82, 2001.

SILVA, D. L. ; SILVA, L. S. M. ; PARDAL, P. P. O. ; Estudo do potássio sérico em pacientes com leptospirose. **Revista Pará-Médico**, v. 1, n. 2, p . 07-09, 1992.

SILVA, M. A. D. Miocardipatias dilatadas. In: SILVA, M. A. D. **Doenças do miocárdio**. 1. Ed. , São Paulo: Sarvier, 1995, p. 89 – 94.

SINGH, S. S ; VIJAVACHARJ, P. ; SINHA, A. ; SUGUNAN, A. P. ; RASHEED, M. A. ; SEHGAL, S. C. Clinico-epidemiological study of hospitalized cases of severe leptospirosis, **The Indian Journal of Medical Research**, v. 109, p. 94 – 99, March, 1999.

**ANEXOS**

**ANEXO A – Termo de Participação e Consentimento.****Universidade Federal do Pará****Núcleo de Medicina Tropical****Curso de Pós - Graduação em Doenças Tropicais****Hospital Universitário João de Barros Barreto****Serviço em Doenças Infecciosas e Parasitárias****Termo de Participação e Consentimento**

A leptospirose é uma patologia infecciosa grave, causada por uma bactéria que é eliminada principalmente pela urina dos ratos, contaminando rios, córregos e a rede de esgoto, provocando no homem, alterações que atingem vários órgãos de todo corpo, inclusive o coração. Por esse motivo estamos, desenvolvendo um projeto de pesquisa intitulado "**Perfil do marcador bioquímico de lesão miocárdica Creatinoquinase - MB (CK - MB) em pacientes com leptospirose atendidos na cidade de Belém-PA**", e gostaríamos de contar com o seu apoio, para melhor conhecermos as alterações que estas bactérias provocam ao nível do coração e do sangue e, com isso termos em um futuro próximo, dados que possam melhor orientar o tratamento e o mecanismo da leptospirose.

A sua participação neste estudo, diz respeito à sua permissão para a coleta de uma amostra de sangue, no qual faremos exames laboratoriais: Bioquímica do sangue (AST,ALT, Uréia, Creatinina, CK, CK-MB e sorologia), para detectarmos com clareza as complicações que estas bactérias provocam no corpo do indivíduo. No momento da consulta será preenchida uma ficha clínica contendo os seus dados pessoais e os sintomas que está apresentando. Ao final dos exames, você será informado dos resultados obtidos em cada um deles.

Todas as informações aqui prestadas serão mantidas em total sigilo, e a qualquer momento você poderá abandonar o estudo sem nenhuma perda ou penalidade.

Desde já você estará contribuindo de modo extremamente importante para o avanço do conhecimento científico e também para que se conheça melhor os motivos pelos quais estas bactérias causadoras da leptospirose humana provocam tantas complicações no organismo do homem.

Eu \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Declaro ter recebido esclarecimento sobre o projeto aqui supracitado e concordo por minha livre e espontânea vontade em participar do mesmo, doando material biológico (sangue) para estudos laboratoriais, além de fornecer informações sobre minha pessoa que constarão em uma ficha clínico-epidemiológica, as quais só poderão ser utilizadas em relatórios e publicações científicas.

Belém, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

---

Assinatura

**Autor:**

Ismaelino Mauro Nunes Magno

RG: 1455513 SEGUP/PA

End: Rua Jerônimo Pimentel, 151 bloco: B aptº: 302 Umarizal

Telefone: 8113-5272 / 3087- 9581 / e-mail: magno@ufpa.br

## ANEXO B – Ficha Clínico-Epidemiológica

Universidade Federal do Pará

Núcleo de Medicina Tropical

Curso de Pós-Graduação em Doenças Tropicais

Hospital Universitário João de Barros Barreto

Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias

Ficha Clínico-Epidemiológica

## IDENTIFICAÇÃO:

Paciente:.....RG.....

Endereço:.....

Procedência:..... Nº prontuário.....

Idade:.....Cor.....Sexo.....

Data da internação...../...../.....

## ANAMNESE:

## História Epidemiológica:

Contato com animais? ( ) Quais?.....

Contato com água contaminada? ( ) Qual?.....

## Quadro Clínico:

Febre ( ) Icterícia ( ) Mialgia na Panturrilha ( )

Cefaléia ( ) Oligúria ( ) Hemorragia conjuntival ( )

Dor precordial ( ) Portador de neoplasia ( ) Edema ( )

## ANEXO C – Exames Laboratoriais (Bioquímica do Sangue e Teste Sorológico).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- AST \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- ALT \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- CK \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- CK-MB \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- POTÁSSIO \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- UREIA \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- CRATININA \_\_\_\_\_ Normal ( ) Alterado ( )
- SAM \_\_\_\_\_ positiva ( ) Negativa ( )

#### ANEXO D – Algumas Informações sobre a Leptospirose em Humanos.

A leptospirose é uma patologia causada por uma bactéria e transmitida, ocasionalmente, ao homem por contato direto ou indireto com animais, doentes ou não, que eliminam tais bactérias através da urina.

A transmissão ao homem pode ocorrer por contato direto com sangue, tecidos, órgãos ou urina de animais infectados ou, por via indireta, através do contato com a água ou solo contaminado com a urina de animais portadores. O homem geralmente se contamina lidando com animais infectados ou pelo contato com águas contaminadas, andando descalço no solo úmido e lamacento, nadando em lagoas ou pequenos rios.

Entre os animais que atuam como reservatórios naturais destas bactérias, destacam-se principalmente os ratos, e a ocorrência no mundo inteiro de sua presença faz com que a leptospirose não conheça limites geográficos, sendo excetuando-se as regiões polares. Outros animais também estão envolvidos na cadeia epidemiológica como o cão, gato, gambás e etc.

Estas bactérias penetram ativamente no organismo através de lesões na pele, como feridas e também pelas mucosas oral, esofágica mesmo íntegras. Ao atingir a corrente sanguínea a bactéria replica-se, indo localizar-se em diferentes órgãos e sistemas.

Entre os sintomas clássicos da leptospirose, podemos citar: dor na panturrilha (batata da perna), icterícia de pele e mucosas (amarelidão), febre, vômitos, diarreia, hemorragia e etc.

Nosso objetivo neste trabalho é estudarmos a ação dessas bactérias sobre os órgãos e, com isso, viabilizar o seu tratamento, uma vez que, você terá acesso a todos os resultados obtidos nos exames e também esclarecer à população os danos causados pela leptospirose no organismo e as maneiras de controlarmos tal doença que ainda leva ao óbito vários indivíduos.

