

Recomendação da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) sobre a Quimioprofilaxia para a Leptospirose na Crise Ambiental do Rio Grande do Sul

Comissão de Diretrizes da ABRAMEDE

Rafael von Hellmann, MD
Ian Ward A. Maia, MD
Patrícia Lopes Gaspar, MD
Kaile de Araújo Cunha, MD
Daniel Schubert, MD, MS
Felipe Rischini, MD
Lucia Rodrigues, MD
Julio Cesar Garcia Alencar, MD, PhD
Vinicius Ortigosa Nogueira, MD, MS
Vitor Benincá, MD
Rodrigo Brandão, MD, PhD
Uri Adrian Prying Flato, MD, PhD
Ludhmila Abrahão Hajjar, MD, PhD
Maria Camila Lunardi, MD
Hélio Penna Guimarães, MD, PhD
Lucas Oliveira J. e Silva, MD, PhD (Coordenador da Comissão de Diretrizes da ABRAMEDE)

Introdução

Diante de enchentes sem precedentes no estado do Rio Grande do Sul, a exposição da população a doenças transmitidas pela água, particularmente a leptospirose,¹ tornou-se uma preocupação urgente.

Objetivo

A Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) propõe fornecer diretrizes em relação a Quimioprofilaxia para a Leptospirose, focando na questão central: "**Em pacientes com exposição às enchentes ou às inundações no Rio Grande do Sul, a quimioprofilaxia para a Leptospirose deve ser prescrita de forma rotineira?**" Os médicos emergencistas devem estar cientes de que outros documentos locais, municipais, estaduais e federais podem ser aplicados. Esta diretriz tem o objetivo de esclarecer essa questão, fundamentando-se nas evidências científicas disponíveis e outros aspectos fundamentais na tomada de decisão diante de uma crise dessa magnitude.

Métodos

A elaboração deste posicionamento foi conduzida pela Comissão de Diretrizes Clínicas da ABRAMEDE, sob a liderança de metodologistas com experiência no método GRADE. Utilizou-se a metodologia GRADE-ADOLPMENT, que começou com a busca por revisões sistemáticas e diretrizes existentes relacionadas à questão em pauta. Uma revisão sistemática recente da Cochrane de 2024, que incluiu 5 ensaios clínicos randomizados (ECRs), foi utilizada como base para uma avaliação criteriosa das evidências.² As recomendações foram formuladas seguindo o framework GRADE evidence-to-decision (EtD),³ abordando os seguintes 10 domínios principais: importância

do problema, efeitos benéficos e prejudiciais, qualidade das evidências, valores das partes interessadas, balanço entre os efeitos benéficos e prejudiciais, recursos, equidade, aceitabilidade e viabilidade. Todos os membros do grupo de trabalho declararam não ter conflitos de interesses. A síntese das evidências foi adaptada para refletir a realidade dos serviços de emergência brasileiros, assegurando a relevância e aplicabilidade das recomendações no contexto nacional.

Recomendação

1. A ABRAMEDE recomenda contra o uso da quimioprofilaxia para a leptospirose em pacientes de baixo risco.

(recomendação forte; nível de evidência: muito baixo a baixo)

a) Considerações relevantes:

- Não existem evidências robustas na literatura que comprovem o efeito da profilaxia em desfechos clinicamente relevantes, independentemente da estratificação de risco. Entretanto, a ABRAMEDE considera razoável a utilização dessa abordagem em pacientes de alto risco, descritos a seguir:
 - Lacerações (lesões além da epiderme) associadas a uma exposição prolongada (> 3 horas/dia) à água da enchente.
 - Submersão (cabeça embaixo d'água ou afogamento).
 - Ingestão de água contaminada.
- Essa recomendação **não** se aplica aos casos suspeitos ou confirmados de leptospirose.
- Pacientes que não se enquadram nos critérios de alto risco devem ser considerados de baixo risco.
- O uso da quimioprofilaxia não foi avaliado em pacientes imunossuprimidos.
- A doxiciclina não deve ser prescrita em gestantes e lactentes.

Critérios decisórios

Os critérios decisórios para a formulação do posicionamento da ABRAMEDE foram fortemente influenciados pela ausência de evidência de efeitos benéficos da quimioprofilaxia em desfechos clinicamente relevantes, como redução na mortalidade ou na necessidade de cuidados hospitalares. Adicionalmente, considerou-se a existência de evidências que mostram um aumento significativo de eventos adversos, embora leves, associados ao uso da quimioprofilaxia. Esses fatores, juntamente com as implicações de saúde pública do uso indiscriminado de antibióticos em indivíduos de baixo risco e o potencial para aumento da resistência bacteriana, foram fundamentais na decisão.

O painel também levou em conta a necessidade de alinhar-se com a recente recomendação do Ministério da Saúde, buscando uma abordagem mais cautelosa e fundamentada em evidências em situações de enchentes.⁴ Esta abordagem reflete um compromisso com a preservação dos

recursos médicos para casos confirmados e mais graves da doença, e com a prevenção do surgimento de resistência antimicrobiana, que poderia complicar ainda mais o tratamento de infecções bacterianas no futuro. A ABRAMEDE destaca a importância de uma estratégia equilibrada que pondera tanto os benefícios quanto os riscos potenciais da intervenção profilática, enfatizando a necessidade de uma seleção cuidadosa dos pacientes que realmente possam se beneficiar dessa medida.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

No cenário de catástrofe climática enfrentado pelo Rio Grande do Sul, diversas questões logísticas emergem e exigem atenção. Questões críticas incluem a avaliação da necessidade de terapia profilática, a distribuição de medicamentos à população, e o monitoramento de efeitos colaterais. Além disso, é fundamental questionar se existe quantidade suficiente do medicamento disponível para a população de alto risco. No atual contexto, a prioridade deve ser dada ao tratamento de pacientes que enfrentam emergências médicas, garantindo que os recursos médicos e hospitalares sejam utilizados de maneira justa e eficaz.

O uso inadequado desses recursos pode criar uma situação de inequidade significativa, prejudicando principalmente aqueles em condições de maior vulnerabilidade, que poderiam enfrentar maiores dificuldades para acessar o sistema de saúde e ter suas necessidades adequadamente atendidas. É vital lembrar que os recursos de saúde são limitados e que outras necessidades emergenciais, como vacinação contra tétano e profilaxia antirrábica, também devem ser priorizadas para pacientes que chegam ao sistema de saúde com a profilaxia para tétano incompleta ou após exposição a riscos de contrair raiva.

Benefícios

A literatura atual não oferece evidências sólidas, independente do nível de risco de contaminação do indivíduo, que confirmem o impacto da quimioprofilaxia em desfechos clinicamente relevantes, como a necessidade de internação hospitalar, atendimento em unidades de saúde ou mortalidade. Embora alguns estudos sugiram uma possível redução na incidência de soropositividade para leptospira, a significância clínica deste achado permanece incerta, especialmente considerando a heterogeneidade dos resultados nos diferentes estudos. Um potencial benefício teórico da profilaxia poderia ser a diminuição da ocorrência de sintomas leves de leptospirose, que frequentemente levam os pacientes a buscar atendimento em serviços de emergência devido a síndromes febris. No entanto, este benefício ainda é especulativo e não há dados conclusivos que sustentem esta hipótese. Portanto, os benefícios da profilaxia, particularmente em desfechos clínicos significativos, permanecem largamente não comprovados.

Danos e ônus

No contexto atual do Rio Grande do Sul, que enfrenta um cenário de catástrofe, a gestão criteriosa dos recursos médicos é crucial, especialmente o racionamento de antibióticos necessários

Onde cada segundo importa!

para tratar casos confirmados de leptospirose. A revisão da Cochrane encontrou um aumento significativo de eventos adversos não graves em grupos que receberam profilaxia com antibióticos.² Além disso, o uso indiscriminado da quimioprofilaxia pode resultar em um aumento de atendimentos nos serviços de saúde devido a esses eventos adversos. É importante destacar que a profilaxia com doxiciclina não garante eficácia completa. De acordo com o estudo realizado por Sejvar e colaboradores, 20% dos participantes que utilizaram doxiciclina como medida preventiva ainda foram diagnosticados com a doença⁵.

É importante também considerar que, durante catástrofes, há um aumento nas incidências de outras doenças infecto-contagiosas como dengue, zika, chikungunya, tétano e hepatite A. Os sintomas dessas doenças podem ser semelhantes aos da leptospirose, dificultando o diagnóstico. A eficácia e segurança da doxiciclina, comumente usada na profilaxia, não são bem compreendidas em pacientes com essas outras doenças, muitas das quais têm etiologia viral.

Ademais, o uso indiscriminado de antibióticos como a doxiciclina pode esgotar os estoques do medicamento, uma situação já observada em outras crises sanitárias, como a pandemia de COVID-19 com medicamentos como hidroxiquina e ivermectina. Estes medicamentos foram inicialmente recomendados sem evidências robustas, e estudos posteriores não demonstraram benefícios clínicos significativos.⁶⁻⁸

Por último, outro aspecto a ser considerado é o aumento potencial na resistência bacteriana, uma consequência conhecida do uso indiscriminado de antibióticos. Este fator adiciona uma camada de complexidade ao manejo de infecções bacterianas no futuro, enfatizando a necessidade de prudência no emprego de tais medidas profiláticas em contextos de saúde pública.

Sumário das Evidências

A revisão sistemática publicada por Win e colaboradores² na Cochrane em 2024 analisou 5 ensaios clínicos randomizados (ECRs),⁹⁻¹³ envolvendo 2.593 pacientes com risco de desenvolver leptospirose, com o objetivo de investigar o efeito do uso da quimioprofilaxia em variados desfechos incluindo incidência de soropositividade, leptospirose clínica, eventos adversos e mortalidade. A revisão analisou estudos que compararam antibióticos versus placebo ou nenhuma intervenção, um antibiótico versus outro antibiótico, ou outra dose ou esquema do mesmo antibiótico. Três estudos¹⁰⁻¹² avaliaram a profilaxia pré-exposição, um estudo avaliou a profilaxia pós-exposição⁹ e um estudo não foi claro e foi considerado como pós-exposição.¹³ A conclusão da Cochrane foi que não há evidências suficientes quanto ao benefício da quimioprofilaxia com antibióticos para a leptospirose. A qualidade das evidências foi baixa, fundamentalmente por problemas metodológicos dos estudos e pelo tamanho de amostra pequeno dos mesmos. Além disso, foi observado que o uso profilático de antibióticos pode aumentar a incidência de efeitos adversos leves em comparação com o grupo controle. Apenas um estudo realizado por Alikhani em 2018 comparou diretamente dois antibióticos, doxiciclina e azitromicina, para a profilaxia, mas não trouxe conclusões definitivas sobre seus efeitos no desenvolvimento da doença, seja com confirmação laboratorial ou apenas baseada em diagnóstico clínico, nem sobre a ocorrência de efeitos adversos.

Onde cada segundo importa!

Além dos ensaios clínicos randomizados encontrados pela Cochrane, foram analisadas 4 outras revisões sistemáticas,¹⁴⁻¹⁷ um ensaio clínico não-randomizado realizado no contexto de uma grande enchente,¹⁸ um ECR publicado somente como resumo de congresso,¹⁹ e mais 4 estudos observacionais.^{5,20-22}

A metanálise de Perez e colaboradores,¹⁶ que incluiu oito estudos com 4.905 participantes, não demonstrou efeito significativo dos antimicrobianos na duração da disfunção hepática e renal, e não encontrou diferenças entre diferentes tipos de antibióticos na prevenção da leptospirose. A revisão sistemática de Brett-Major e colaboradores sugeriu que o efeito dos antibióticos pode estar associado a uma diminuição no tempo de doença mas que há bastante incerteza de seu efeito em casos mais graves.¹⁴ Charan J e colaboradores concluíram que não há diferenças significativas entre penicilina e placebo em termos de mortalidade e outros desfechos clínicos.¹⁷ A revisão sistemática de Comia e colaboradores sobre a epidemiologia da leptospirose em indivíduos com e sem HIV na Comunidade para o Desenvolvimento da África Austral, identificou quatro estudos que avaliaram a incidência de leptospirose em pacientes vivendo com HIV, destacou um maior risco de leptospirose em indivíduos com HIV em uso de TARV em comparação com não infectados, sem maior imunossupressão observada nas coinfeções.¹⁵

O estudo de Chusri e colaboradores,¹⁸ não incluído na revisão da Cochrane devido à sua natureza não randomizada, avaliou 663 pacientes para profilaxia pós-exposição com doxiciclina durante uma grande enchente na Tailândia. Esse estudo parece incluir pacientes com a situação mais semelhante à catástrofe que ocorre no Rio Grande do Sul. O estudo dividiu os pacientes em dois grupos: 619 receberam doxiciclina e 44 não. No grupo com doxiciclina, houve uma incidência de 2,83% de leptospirose, enquanto no grupo sem tratamento foi de 12%. A análise de subgrupo mostrou que pacientes com lacerações que receberam doxiciclina tiveram um risco significativamente reduzido de soroconversão (RR 0.08; IC 95% 0.03 - 0.19) e desenvolvimento da doença (RR 0.04; IC 95% 0.01 - 0.22), indicando um potencial benefício da profilaxia em situações de alto risco. Também foram estudados fatores de risco para desenvolver leptospirose para tentar auxiliar na identificação de grupos de alto risco. As variáveis que tiveram associação forte e estatisticamente significativa com a soropositividade para leptospirose foram a presença de lesões corto-contusas ou lacerações (OR ajustado 37.20; IC 95% 8.43-162.57) e exposição prolongada (definida como > 3 horas/dia à água da enchente) (OR ajustado 3.70; IC 95% 3.70-11.11). Quando o desfecho da leptospirose clínica foi avaliada, somente lesões corto-contusas ou lacerações tiveram uma associação estatisticamente significativa (OR ajustado 18.24; IC 95% 1.77-188.15). Apesar de cruzar a unidade, a estimativa do OR para submersão/ingestão de água foi considerada forte (OR ajustado 2.47; IC 95% 0.29-21.00). Vale destacar que esse estudo possui diversas limitações metodológicas, sendo considerado de alto risco de vieses.

O estudo de Shivaraj,¹⁹ excluído da metanálise por ser um resumo de congresso, randomizou 1.371 pacientes para receberem doxiciclina semanalmente por 5 semanas ou nenhum tratamento/placebo. No grupo tratado não houve casos de leptospirose, enquanto 7,29% do grupo sem tratamento apresentaram sintomas. A falta de detalhes e falhas metodológicas limitam a validade do estudo para justificar o uso de doxiciclina como profilaxia.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Com base na síntese das evidências e no contexto atual de crise climática no Rio Grande do Sul, a ABRAMEDE conclui que a quimioprofilaxia com antibióticos para leptospirose não deve ser recomendada em grupos de baixo risco. A limitação na eficácia e os possíveis danos sublinham a importância de fortalecer as medidas preventivas e a vigilância para detecção precoce da doença. A dificuldade no diagnóstico diferencial em meio a outras patologias endêmicas reforça a necessidade de equipes de saúde bem preparadas. Futuras pesquisas deveriam focar na definição clara e objetiva de subgrupos específicos que realmente poderiam se beneficiar da quimioprofilaxia, considerando que a evidência que suporta o uso em pacientes de alto risco é frágil. Além disso, é crucial investigar como os recursos médicos são distribuídos e utilizados em cenários de desastre natural para garantir uma alocação justa e eficaz dos tratamentos, especialmente em tempos de escassez.

Referências

1. Schneider MC, Najera P, Pereira MM, et al. Leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: An Ecosystem Approach in the Animal-Human Interface. Vinetz JM, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(11):e0004095. doi:10.1371/journal.pntd.0004095
2. Win TZ, Perinpanathan T, Mukadi P, et al. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2024(3). doi:10.1002/14651858.CD014959.pub2
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
4. Nota Técnica Nº 16/2024-CGZV/DEDT/SVSA/MS. Published online March 21, 2024. Accessed August 5, 2024. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/saude-reforca-recomendacoes-de-conduta-clinica-para-a-leptospirose/nota16_2024.pdf
5. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in “Eco-Challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):702-707. doi:10.3201/eid0906.020751
6. Falavigna M, Stein C, Amaral JLGD, et al. Diretrizes Brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1). doi:10.5935/0103-507X.20220001-pt
7. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD015017. doi:10.1002/14651858.CD015017.pub2
8. Avezum Á, Oliveira GBF, Oliveira H, et al. Hydroxychloroquine versus placebo in the treatment of non-hospitalised patients with COVID-19 (COPE - Coalition V): A double-blind, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Reg Health Am*. 2022;11:100243. doi:10.1016/j.lana.2022.100243
9. Gonsalez CR, Casseb J, Monteiro FG, et al. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40(1):59-61. doi:10.1590/s0036-46651998000100012
10. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(4):249-255. doi:10.1016/s0924-8579(99)00134-x
11. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med*. 1984;310(8):497-500. doi:10.1056/NEJM198402233100805
12. Alikhani A, Salehifar E, Zamani F, et al. Comparison of azithromycin vs doxycycline prophylaxis in leptospirosis, A randomized double blind placebo-controlled trial. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12(11):991-995. doi:10.3855/jidc.10126
13. Illangasekera VLU, Kularatne SAM, Kumarasiri PVR, Pussepitiya D, Premaratne MDN. Is oral penicillin an effective chemoprophylaxis against leptospirosis? A placebo controlled field study in the Kandy District, Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(5):882-884.
14. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008264. doi:10.1002/14651858.CD008264.pub2
15. Comia IR, Miambo RD, Noormahomed EV, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of Leptospirosis in HIV uninfected and in people living with HIV from the Southern African Development Community. Mallhi TH, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(12):e0010823. doi:10.1371/journal.pntd.0010823
16. Guzmán Pérez M, Blanch Sancho JJ, Segura Luque JC, Mateos Rodriguez F, Martínez Alfaro E, Solís García del Pozo J. Current Evidence on the Antimicrobial Treatment and Chemoprophylaxis of Human Leptospirosis: A Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021;10(9). doi:10.3390/pathogens10091125
17. Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med*. 2013;4(5):501-510.
18. Chusri S, McNeil EB, Hortiwakul T, et al. Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: A non-randomized controlled trial. *J Infect Chemother*. 2014;20(11):709-715. doi:10.1016/j.jiac.2014.07.016

Onde cada segundo importa!

19. Shivaraj B, Ts R, Anithraj BY, Bayari R. A study on prophylactic doxycycline to reduce the incidence of leptospirosis among paddy field farmers in a coastal district of India. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e462. doi:10.1016/j.ijid.2012.05.667
20. Stern EJ, Galloway R, Shadomy SV, et al. Outbreak of leptospirosis among Adventure Race participants in Florida, 2005. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(6):843-849. doi:10.1086/650578
21. Corwin A, Ryan A, Bloys W, Thomas R, Deniega B, Watts D. A waterborne outbreak of leptospirosis among United States military personnel in Okinawa, Japan. *Int J Epidemiol.* 1990;19(3):743-748. doi:10.1093/ije/19.3.743
22. Sandhu RS, Ismail HB, Ja'afar MHB, Rampal S. The Predictive Factors for Severe Leptospirosis Cases in Kedah. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2). doi:10.3390/tropicalmed5020079