

FÁBIO GUIDUGLI

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA
DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS
COM METANÁLISES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
São Paulo, 2000.**

FÁBIO GUIDUGLI

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA
DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS
COM METANÁLISES**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina para a obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Orientador: Álvaro Nagib Atallah

Co-orientador: Aldemar Araújo Castro

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
São Paulo, 2000.**

Orientador

ÁLVARO NAGIB ATALLAH, Livre-docente, Doutor, Professor associado adjunto, chefe da Disciplina de Medicina de Urgência do Departamento de Medicina e coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Co-orientador

ALDEMAR ARAÚJO CASTRO, Mestre, Professor assistente substituto da Disciplina de Medicina de Urgência do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah - orientador desta tese, por acreditar na nossa capacidade de trabalho, além de auxiliar o aprendizado de temas de metodologia científica.

Ao Prof. Aldemar Araújo Castro - co-orientador - que além de ter o poder de se multiplicar para resolver problemas nem sempre seus, arranjou tempo para ajudar-nos com seus valiosos ensinamentos, encorajando e incentivando a realização desta tese.

À Profa. Dra. Lúcia Cristina Iochida, também encorajou e incentivou a realização deste trabalho.

Ao Lee Yung - aluno do quarto ano de graduação em Medicina da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, em 1999 - por sua ajuda em traduções dos artigos em chinês.

Aos editores do Grupo de Doenças Hepatobiliares da Colaboração Cochrane no *Kommunehospitalet* (Copenhague, Dinamarca) na pessoa do Prof. Dr. Christian Gluud – pelas suas críticas construtivas que tanto ajudaram a aprimorar esta pesquisa.

Aos autores dos ensaios clínicos aleatorizados incluídos nesta revisão sistemática.

Aos Docentes das duas Escolas por onde passamos - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e Escola Paulista de Medicina que, com seus exemplos, desenvolveram nosso senso crítico.

Aos colegas e alunos da pós-graduação e graduação de ambas as instituições, por seu companheirismo e amizade.

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que nos concedeu bolsa de estudo (Processo nº 1216890).

Endereço do autor:

E-mail: fabio_guidugli@uol.com.br

Endereço postal: Fábio Guidugli

Centro Cochrane do Brasil

Rua Pedro de Toledo, 598

04039-001 São Paulo - SP Brasil

Fone: +11 5575 2970; Fax: +11 5579 0469

[URL: http://www.geocities.com/brleptospirosis](http://www.geocities.com/brleptospirosis)

Conflito de interesse:

Nenhum

Fontes de financiamento:

1) Curso de Pós-graduação de Medicina Interna e Terapêutica da
Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

2) Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de
Nível Superior (CAPES), Processo nº 1216890

Data da última modificação:

15 de outubro de 2000

(Antes dos comentários e sugestões da banca examinadora)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	FUNDAMENTOS.....	9
1.2	HIPÓTESES	11
1.3	OBJETIVOS.....	12
2	MÉTODOS	13
2.1	TIPO DE ESTUDO	13
2.2	LOCAL.....	13
2.3	AMOSTRA	13
2.4	DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS.....	14
2.5	LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS	16
2.6	SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	19
2.7	COLETA DE DADOS	20
2.8	ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	22
2.9	ATUALIZAÇÃO E APRIMORAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	24
3	RESULTADOS.....	25
3.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	25
3.2	QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (VALIDADE INTERNA)	30
3.3	RESULTADOS DOS DESFECHOS ESTUDADOS.....	32
4	DISCUSSÃO	45
4.1	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	45
4.2	DISCUSSÃO DOS MÉTODOS.....	49
4.3	IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA	52
4.4	IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA CLÍNICA	57
5	CONCLUSÕES	60
6	RESUMO / ABSTRACT	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
8	FONTES CONSULTADAS	68

Abreviaturas e símbolos

EUA – Estados Unidos da América

DATASUS – Base de dados do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde

mg – Miligramas

UI – Unidades Internacionais

CDC – Center of Disease Control and Prevention

EMBASE – Excerpta Medica Database

LILACS – Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

MEDLINE – Medlars Online

MEDLARS – Medical Literature Retrieval System

EMCJH – Ellinghausen and McCullough modificado por Johnson e Harris.

ST – Segmento de linha que une a onda S à onda T no eletrocardiograma

T – Onda T do eletrocardiograma

IgM – Imunoglobulina tipo M

\$ – Símbolo que tem finalidade delimitar os radicais dos termos na busca eletrônica.

ml – Mililitros

Lista de anexos

Figura 1 – Algoritmo da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999).....	17
Figura 2 - Esquema da realização da revisão sistemática	25
Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico, tratamento e prevenção da leptospirose	56

Lista de figuras

Figura 1 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999).....	17
Figura 2 - Fluxograma da realização da revisão sistemática	25
Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico, tratamento e prevenção da leptospirose	56

Lista de quadros

Quadro 1 - Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas	19
Quadro 2 - Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão.....	26
Quadro 3 - Metanálise de dois estudos, comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos adversos sistêmicos por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)	33
Quadro 4 - Metanálise de dois estudos, comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos adversos locais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	33
Quadro 5 - Metanálise de dois estudos comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável ausência de soroconversão por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)	34
Quadro 6 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável acso confirmado por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	35
Quadro 7 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos colaterais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	35
Quadro 8 - Metanálise de três estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável mortalidade por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	37
Quadro 9 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (penicilina) com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável duração de internação hospitalar (em dias) por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	37
Quadro 10 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (penicilina) com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável duração de internação hospitalar (acima de sete dias) por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	38
Quadro 11 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável tempo de desaparecimento da febre (em dias) por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	38
Quadro 12 - Metanálise de três estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável	

isolamento de <i>Leptospira</i> na urina após o tratamento por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	39
Quadro 13 - Análise de um estudo, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável tempo de crescimento dos níveis de creatinina sérica por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	39
Quadro 14 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos colaterais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	40
Quadro 15 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável infecção adicionados aos casos assintomáticos por meio da diferença de risco e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).....	42
Quadro 16 – Riscos e benefícios das intervenções para prevenção e tratamento da leptospirose.....	55
Quadro 17 - Plano de intenção para pesquisa a ser realizada no tratamento da leptospirose com antibióticos.	58
Quadro 18 - Plano de intenção para pesquisa a ser realizada na prevenção da leptospirose com antibióticos e vacinas.....	59

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos para a prevenção com vacinas.....	27
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos para prevenção com antibióticos	29
Tabela 3 - Características dos estudos incluídos para tratamento com antibióticos.....	30
Tabela 4 - Validade interna dos estudos incluídos.....	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 FUNDAMENTOS

A leptospirose – CID 10: A27 (OMS, 1998) - é uma zoonose de ampla distribuição geográfica transmitida ao homem por ratos, gatos, cães e outros animais. Em muitos países (EUA, Itália e outros países), é classificada como uma doença ocupacional (FARRAR, 1990). No Brasil, é endêmica e sua incidência é maior entre janeiro e abril, quando ocorrem chuvas fortes e inundações em áreas urbanas. Dados oficiais do governo brasileiro registram média de 2.634 casos novos dessa doença (variando de 2.396 a 4.138) por ano, e sua mortalidade média atingiu 348 mortes (variando de 265 a 425) por ano, permanecendo constante durante o período de 1990 a 1995 (DATASUS, 1998).

Essa doença infecciosa aguda, causada por uma espiroqueta do gênero *Leptospira*, é caracterizada por vasculite grave. O quadro clínico é constituído por febre, insuficiência renal, icterícia e eventos hemorrágicos; foi descrita inicialmente por WEIL (1886). Em 1914, o cultivo da espiroqueta foi realizado com sucesso no Japão por INADA *et al.* (1916).

Há duas espécies do gênero *Leptospira* reconhecidas atualmente: *Leptospira interrogans* e *Leptospira biflexa*. A *Leptospira interrogans* é a forma patogênica para seres humanos e mamíferos e apresenta aproximadamente 300 sorotipos variantes, que são catalogados em sorogrupos (CDC, 2000). Uma terceira espécie tem sido proposta com base no estudo da composição do DNA, características sorológicas e algumas características morfológicas, porém sua inclusão taxonômica ainda depende de estudos adicionais. LOMAR *et al.* (1996) referem que a Subcomissão de Taxonomia em Leptospirose (1978) classificou provisoriamente esta terceira espécie como *Leptospira illini*, *Species Incertae Saedis*. Esta doença afeta qualquer faixa etária e seu período de incubação varia de dois a 20 dias; 75% das pessoas infectadas são do sexo masculino.

O quadro clínico da leptospirose é considerado trifásico: a) fase leptospirosêmica: tem um início súbito, caracterizada por cefaléia, mialgia intensa, calafrios, febre e sufusão hemorrágica conjuntival, ocorrendo no terceiro ou quarto dia de sua manifestação. Esta fase dura por volta

de quatro a sete dias; b) fase de convalescência: onde ocorre remissão dos sintomas, durando de um a dois dias; c) fase imune: pode se iniciar do nono ao décimo-segundo dias da doença e é relacionada com altos títulos séricos de anticorpos; nesta fase, os sintomas reaparecem. A forma mais branda da doença é a leptospirose anictérica, que se caracteriza pelas três fases da doença bem definidas. A "Doença de Weil" é a forma grave de leptospirose e caracteriza-se por icterícia, azotemia, fenômenos hemorrágicos (digestivo e pulmonar), anemia, distúrbios de consciência e febre contínua; podem ocorrer também trombocitopenia e alterações da função renal, incluindo proteinúria, piúria e hematúria.

Entre as condutas terapêuticas utilizadas na leptospirose incluem-se: hidratação, correção dos distúrbios hidro-eletrolíticos, terapia com antibióticos e diálise (quando instalada a insuficiência renal que a requeira). Entre as medidas de prevenção, além dos antibióticos, as vacinas são utilizadas em grupos de risco para infecção. As vacinas são produzidas por meio de sorotipos autóctones. A vacinação é aplicada de maneira abrangente paralelamente a outras medidas de prevenção (como proteção mecânica da pele, botas e luvas) principalmente na Itália, Polônia, Israel, Rússia e China (SÁNCHEZ *et al.*, 1998).

Segundo FARRAR (1990), o antibiótico recomendado para prevenção da leptospirose é a doxiciclina, em dose única semanal de 200 mg durante o período de exposição. Já para o tratamento, dá-se preferência à penicilina cristalina na dose diária de 2.000.000 UI, a cada seis horas, via intravenosa por sete a dez dias. A dose diária recomendada (FARRAR, 1990) de doxiciclina para tratamento da leptospirose é de 200 mg, via oral, por sete dias, sendo que seus efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais. Outras drogas alternativas referidas são ampicilina, amoxicilina e tetraciclina, utilizadas por sete a dez dias. Na prática clínica, FARRAR (1990) acredita que a terapia com antibióticos é mais efetiva se iniciada precocemente no curso da doença.

Para a determinação da melhor intervenção no tratamento ou na prevenção de qualquer doença, é importante a realização de pesquisas clínicas planejadas com o objetivo de determinar sua efetividade e segurança. O melhor tipo de estudo clínico para ajudar a resolver essa questão é o ensaio clínico aleatório (GUYATT *et al.*, 1998). Todavia os ensaios clínicos

aleatorizados podem ser discordantes quanto a sua resposta. O ideal, então, seria procurar na literatura os ensaios clínicos aleatorizados direcionados para tal questão (se possível todos: publicados, não publicados ou em andamento). Mesmo assim, de posse desses estudos, surgem novos questionamentos: será que podemos confiar nos seus resultados? Esses estudos têm qualidade para serem considerados úteis para guiar a prática clínica?

A solução para esses questionamentos seria encontrar todos os ensaios clínicos já realizados e avaliá-los quanto à sua qualidade. Isto pode ser realizado em uma revisão sistemática de ensaios clínicos, que além de ser um método reproduzível, apresenta critérios definidos de avaliação, para inclusão e exclusão de estudos, de acordo com sua qualidade, sintetizando a informação de maneira compreensível para auxiliar na tomada de decisão clínica (CHALMERS *et al.*, 1992; MULROW, 1994). Assim sendo, uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados sobre o uso de antibióticos e vacinas para a prevenção e antibióticos para o tratamento da leptospirose é considerada modelo ideal de pesquisa para responder à essa questão, pois sintetiza e mapeia de maneira reproduzível as informações para melhor tomada de decisão clínica e auxílio nas futuras pesquisas. Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas sobre qualquer intervenção (tanto para prevenção quanto para tratamento) em leptospirose seria importante para identificar alguma revisão sistemática já existente sobre o assunto. Verificamos, na literatura, que até o momento não há nenhuma revisão sistemática (de ensaios clínicos aleatorizados) sobre qualquer intervenção em leptospirose (GUIDUGLI *et al.*, 2000).

A finalidade deste trabalho foi rever e sintetizar as evidências clínicas existentes sobre a efetividade e a segurança do uso de antibióticos e/ou vacinas na prevenção e o uso de antibióticos no tratamento da leptospirose em diferentes situações epidemiológicas.

1.2 HIPÓTESES

As seguintes hipóteses foram testadas: a) na prevenção da leptospirose, as vacinas são mais efetivas do que o placebo e/ou antibióticos. b) na prevenção da leptospirose, as vacinas apresentam efeitos colaterais toleráveis, quando comparadas com placebo e/ou antibióticos c)

na prevenção da leptospirose, antibióticos são mais efetivos do que o placebo; d) na prevenção da leptospirose, antibióticos apresentam efeitos colaterais toleráveis, quando comparados ao placebo; e) a droga de escolha para prevenção – doxiciclina 200 mg via oral por semana – é a melhor opção; f) no tratamento da leptospirose, os antibióticos são mais efetivos do que o placebo; g) no tratamento da leptospirose, os antibióticos não estão associados com efeitos colaterais, quando comparados com o placebo; h) a droga de escolha para o tratamento da leptospirose é a penicilina cristalina sódica.

1.3 OBJETIVOS

- a) Avaliar a efetividade e segurança dos antibióticos e vacinas na prevenção da leptospirose;
- b) Avaliar a efetividade e segurança dos antibióticos no tratamento da leptospirose.

2 MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (Processo nº 406/99), e o projeto vem sendo publicado na forma de dois projetos distintos (*Antibiotics for preventing leptospirosis* e *Antibiotics for treating leptospirosis*) na *Cochrane Library*, desde o volume 3 do ano de 1998 (<http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/cochrane/revabstr/g200index.htm>).

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (CLARKE *et al.*, 2000).

2.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálises (ver figura 1).

2.2 LOCAL

Unidade de Ensaios Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina e Centro Cochrane do Brasil.

2.3 AMOSTRA

2.3.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaios clínicos aleatorizados nos quais antibióticos e/ou vacinas foram utilizados na prevenção da leptospirose e antibióticos utilizados no tratamento da leptospirose.

2.3.2 Tipo de participantes

Para avaliação de PREVENÇÃO: participaram indivíduos potencialmente expostos à leptospirose. Por exemplo: pessoas que vivem em áreas endêmicas durante as estações chuvosas, profissionais da saúde ou outros profissionais cujo trabalho está ligado ao alto risco de infecção e viajantes que rumam para áreas endêmicas (CDC, 1997).

Para avaliação de TRATAMENTO: participaram doentes com manifestações clínicas de leptospirose definidas como: febre, cefaléia, mialgias, calafrios, sufusão hemorrágica

conjuntival e menos freqüentemente, meningite, exantema, icterícia ou insuficiência renal; e confirmadas pelo isolamento da *Leptospira interrogans* de qualquer material clínico (sangue ou urina), ou o aumento em quatro vezes ou mais na titulação sérica da reação de microaglutinação para *Leptospira interrogans*, com dosagens ou medidas realizadas no período entre as fases leptospirósêmica e de convalescência, obtidas após duas semanas da infecção e realizadas no mesmo laboratório, ou ainda pela demonstração por imunofluorescência da *Leptospira interrogans* em qualquer material clínico (sangue ou urina) (CDC, 1997). A classificação dos casos foi definida como: a) provável – um caso clinicamente compatível, confirmado por apenas achados sorológicos, isto é, uma titulação sérica de microaglutinação para *Leptospira interrogans* maior ou igual a 1/200 em uma ou mais amostras de sangue; b) confirmado: um caso clínico compatível que é confirmado utilizando-se qualquer um dos critérios laboratoriais descritos anteriormente (CDC, 1997).

2.3.3 Tipos de intervenções

Uso de qualquer tipo de antibiótico e/ou vacina para a prevenção, comparados ao placebo ou outro tipo de antibiótico e/ou vacina utilizado por um grupo controle. A análise dos dados foi realizada, quando possível, entre as seguintes comparações: a) todos os casos tratados com antibióticos versus os casos tratados com placebo; b) os diferentes tipos de tratamentos com antibióticos entre si; c) todos os casos tratados com vacinas versus os casos tratados com placebo; d) todos os casos tratados com vacinas versus os casos tratados com antibióticos; e) os diferentes tipos de tratamentos com vacinas entre si.

Uso de qualquer tipo de antibiótico para o tratamento comparado ao placebo ou outro tipo de antibiótico utilizado por um grupo controle. A análise dos dados foi realizada, quando possível, entre as seguintes comparações: a) todos os casos tratados com antibióticos versus os casos tratados com placebo; b) os diferentes tipos de tratamentos com antibióticos entre si.

2.4 DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS

2.4.1 Para a prevenção

a) Caso confirmado (desfecho primário): foi definido como pacientes que apresentam um ou

mais dos seguintes achados clínicos: febre, cefaléia, mialgias, calafrios, sufusão hemorrágica conjuntival, meningite, *rash* cutâneo, icterícia ou insuficiência renal e aumento de quatro vezes ou mais na conversão sorológica no teste de microaglutinação para um ou mais sorotipos de *Leptospira interrogans*, ou/e uma cultura de qualquer material clínico positiva para *Leptospira interrogans* durante a exposição ou num período de três semanas após a exposição (CDC, 1997; TAKAFUJI *et al.*, 1984).

- b) Efeitos colaterais (desfecho secundário): definidos pelos autores dos ensaios clínicos incluídos como qualquer efeito adverso após o uso de antibióticos.
- c) Efeitos adversos locais: definidos pelos autores dos ensaios clínicos incluídos como mudanças teciduais no local da inoculação da vacina.
- d) Efeitos adversos sistêmicos: definidos pelos autores como qualquer efeito colateral após a inoculação da vacina.
- e) Ausência de soroconversão: definida pelos autores como ausência ou inalterabilidade dos níveis séricos de anticorpos anti-*Leptospira*, após a vacinação.
- f) Mortalidade geral: pacientes que morreram em consequência ou não da doença durante o seguimento de acordo com os autores dos ensaios clínicos.

2.4.2 Para o tratamento

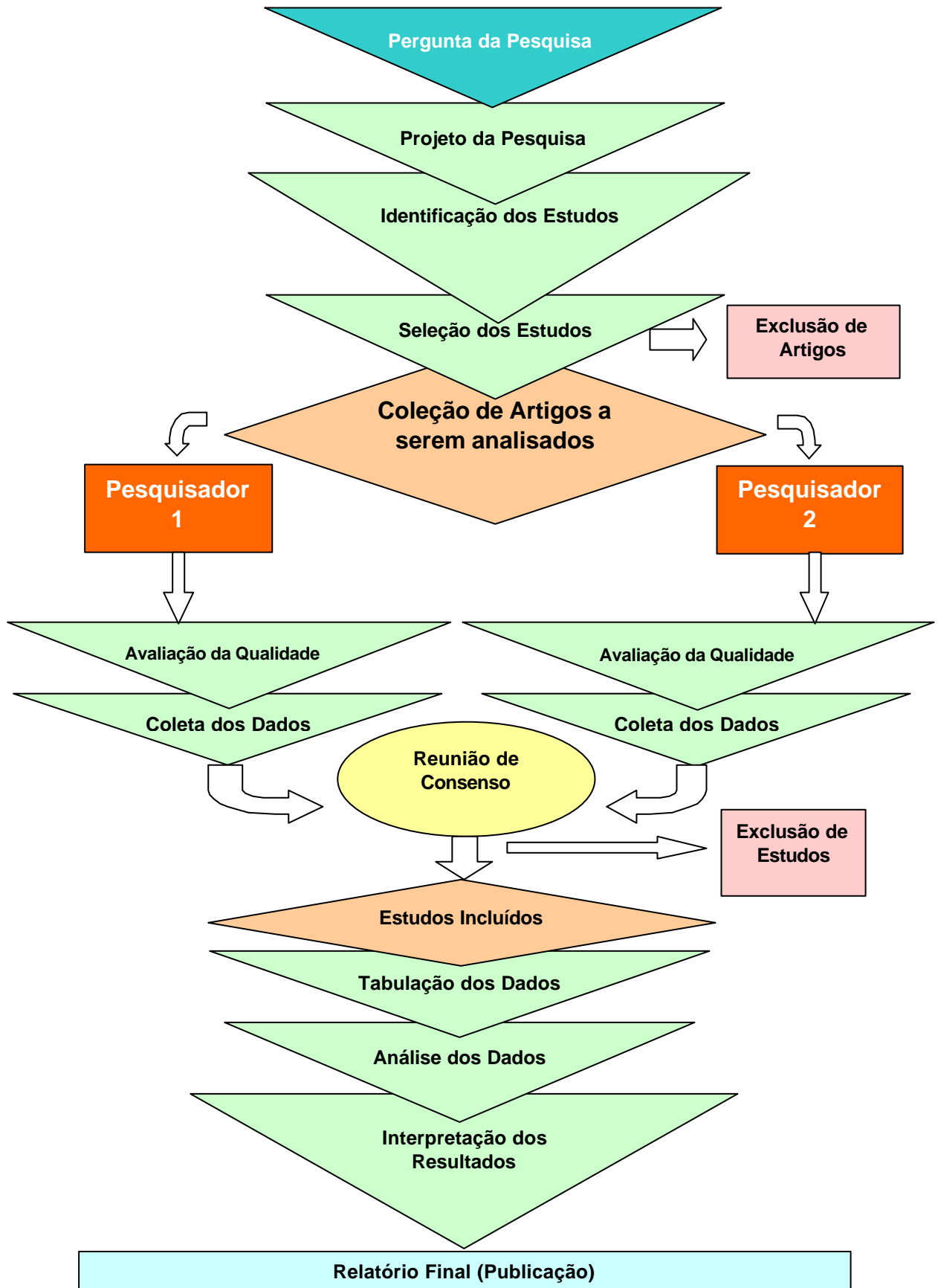
- a) Mortalidade geral (desfecho primário): pacientes que morreram em consequência ou não da doença durante o seguimento de acordo com os autores dos ensaios clínicos.
- b) Tempo de internação hospitalar: definido como o período que se inicia com a admissão do paciente no serviço e termina com a sua alta hospitalar. Esta variável foi mensurada como uma variável contínua e/ou dicotomizada em mais ou em menos de sete dias.
- c) Tempo de melhora da febre: definido como o tempo para a temperatura corporal retornar ao normal, assim determinado pelos autores. Esta variável foi mensurada como uma variável contínua.

- d) Isolamento de *Leptospira interrogans* na urina após o tratamento: definida como isolamento da *Leptospira interrogans* em urina ou de uroculturas positivas no meio semi-sólido de EMCJH (meio semi-sólido de Ellinghausen and McCullough modificado por Johnson e Harris) (FARRAR, 1990). Esta variável foi mensurada como variável dicotômica.
- e) Incidência de complicações: renais (avaliada pela creatinina plasmática maior que 2,0 mg%), cardíacas (presença de arritmia cardíaca, alterações no segmento ST e na onda T, pericardite aguda ou insuficiência cardíaca, ambas avaliadas por eletrocardiogramas e ecocardiogramas seriais), hepáticas (definida com um aumento médio de três vezes dos níveis das transaminases e uma elevação menor do que três vezes dos níveis de fosfatase alcalina), pancreáticas (definida pelo aumento da amilase sérica, dor abdominal e ultrassonografia abdominal), meningite (definida pelo estudo do líquido cérebro-espinal) e uveíte (definida por dor ocular e fotofobia) observada no decorrer do seguimento (EDWARDS *et al.*, 1990).
- f) Efeitos colaterais: definidos pelos autores de cada ensaio clínico aleatório incluído como efeitos adversos após o uso de antibióticos.

2.5 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (Fábio Guidugli e Aldemar Araújo Castro) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que parecessem preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos para serem avaliados pelos revisores (ver figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Shein Hait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999).



2.5.1 Fontes de estudos

As fontes de estudos utilizadas (onde não havia restrições concernentes à data, idioma ou quaisquer outras) foram: EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCISEARCH, a base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane, o registro de ensaios controlados aleatorizados do grupo hepatobiliar da Colaboração Cochrane, a lista de referências dos ensaios clínicos aleatorizados encontrados e a comunicação pessoal com os autores. O registro de ensaios controlados aleatorizados do grupo hepatobiliar da Colaboração Cochrane (GLUUD *et al.*, 1999) é o resultado de um esforço internacional na busca de ensaios clínicos aleatorizados (publicados, impressos ou em andamento), por meio de buscas manual e eletrônica e de cartas para companhias farmacêuticas.

2.5.2 Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados (Quadro 1) está dividida em duas partes: a primeira (da linha #1 à linha #33) corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (DICKERSIN *et al.*, 1994; CASTRO *et al.*, 1997; CASTRO *et al.*, 1999) e a segunda parte (linha #34) corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada. A sintaxe foi adaptada para cada base de dados consultada.

Quadro 1 – Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas

Nº	Termos ou combinações utilizados
#1	Pt ensaio controlado aleatorio
#2	Pt ensaio clinico controlado
#3	Mh ensaios controlados aleatorios
#4	Mh distribuicao aleatoria
#5	Mh metodo duplo-cego
#6	Mh metodo simples-cego
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#9	#7 AND NOT #8
#10	Pt ensaio clinico
#11	Ex E05.318.760.535\$
#12	Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)
#13	Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$
#14	Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$
#15	#13 AND #14
#16	Mh placebos
#17	Tw placebo\$
#18	Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$
#19	Mh projetos de pesquisa
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#22	#20 AND NOT #21
#23	#22 AND NOT #9
#24	Ct estudo comparativo
#25	Ex E05.337\$
#26	Mh seguimentos
#27	Mh estudos prospectivos
#28	Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#31	#29 AND NOT #30
#32	#31 AND NOT (#9 OR #23)
#33	#9 OR #23 OR #32
#34	Tw leptospir\$ OR Mh leptospirosis
#35	#33 AND #34

Legenda: Tw = Text words, Mh = Medical headings, Ct = Limits, Ex = Explode, Pt = Publication type.

2.6 SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Primeiro passo: verificou-se em cada estudo encontrado se apresentava os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções, utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 1).

Segundo passo: foi feita uma observação cuidadosa da descrição do processo de sigilo de alocação, determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias:

- Categoria A: significa que o processo de sigilo da alocação foi adequadamente relatado

(aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração sequencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado disponível em tempo integral à distância; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez o sigilo da alocação não esteja envolvida na sua utilização).

- Categoria B: significa que o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
- Categoria C: significa que o sigilo de alocação foi inadequada (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer sigilo de alocação em que esta não seja totalmente imprevisível).
- Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Depois de proceder a esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Os artigos classificados como A ou B foram incluídos. Os artigos classificados como C ou D foram excluídos, uma vez que estes estudos não são ensaios clínicos aleatorizados. A partir desta coleção de ensaios clínicos aleatorizados foram realizadas as coletas de dados.

2.7 COLETA DE DADOS

As avaliações dos revisores não foram mascaradas quanto aos autores ou aos resultados dos estudos. Os dados foram extraídos independentemente pelos dois revisores anteriormente citados e cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

Utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 2), os seguintes dados dos estudos foram coletados:

- **Métodos:** pergunta da pesquisa; processo da geração de seqüência de tratamento; processo de sigilo da alocação; duração do período de seguimento pós-intervenção; avaliação cega dos desfechos primários; avaliação basal dos desfechos primários; medida dos desfechos clínicos primários; proteção contra contaminação; local do estudo; unidade de aleatorização; cálculo do poder estatístico; representatividade da amostra; avaliação pela escala de qualidade de Jadad (JADAD *et al.*, 1996).
- **Participantes:** critérios de inclusão; critérios de exclusão; idade; gênero; gravidade da doença; tipo de doença.
- **Intervenções:** Antibióticos para prevenção ou tratamento da leptospirose; vacinas para prevenção da leptospirose, assim como suas respectivas doses, posologias, vias de administração e duração da administração.
- **Desfechos:** quais são, definição dos desfechos primários de cada estudo e das diferenças entre eles.
- **Notas:** fontes de fomento; aprovação ética; conflito de interesses dos autores.

Utilizando um formulário padronizado (Anexo 3), os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo o princípio da intenção-de-tratamento: para cada desfecho dicotômico o número de eventos pelo número do total de participantes em cada grupo; para os desfechos contínuos, foram calculados média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo. Os dados de estudos publicados duas ou mais vezes foram extraídos apenas daquele que estava mais completo.

Utilizando um formulário padronizado (Anexo 4), a qualidade de cada estudo incluído nesta revisão sistemática foi avaliada pelas respostas (sim, não, indeterminado, não utilizado para esta revisão) para cada uma das seguintes questões: Viés de condução (1. Os participantes estavam a par do que estavam recebendo? 2. As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?) Viés de detecção (3. As

pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?) Viés de seguimento (4. As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos? 5. Houve análise por intenção-de-tratamento?). Os autores de cada estudo foram contatados para esclarecimento se a resposta para qualquer uma destas perguntas foi “indeterminado”. Cada revisor classificou seu estudo em: A – baixo risco de viés, quando houve “sim” como resposta para todas as questões; B – moderado risco de viés, quando houve “não” como resposta para uma das questões; C – alto risco de viés, quando houve “não” como resposta para duas ou mais questões (CLARKE *et al.*, 1999).

Uma outra escala de qualidade (ADAD *et al.*, 1996) também foi aplicada pelos mesmos revisores. Esta escala avalia três fatores que influenciam a validade interna de um estudo, incluindo três itens: a) O estudo foi descrito como aleatório? B) O estudo foi descrito como duplo-cego? C) Foram descritas perdas de seguimento e retiradas de pacientes do estudo? Cada item recebe um ponto se a resposta for “sim”. Além disso, mais um ponto pode ser somado ou subtraído, de acordo com a descrição adequada do procedimento de aleatorização, ou de mascaramento.

A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções, dos desfechos estudados e dos métodos.

2.8 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise estatística foi realizada utilizando o módulo *Metaview* do programa de computador *Review Manager* (RevMan, 2000) produzido pela Colaboração Cochrane. Para as variáveis dicotômicas, foi utilizado o método da diferença de risco absoluto com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico) (DEEKS, 1999). Quando houve diferença estatística, o número necessário para produzir ou prevenir um desfecho foi calculado, utilizando-se o inverso da diferença de risco absoluta, sendo chamado como número necessário para tratamento (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH), respectivamente. Adicionalmente, o intervalo de confiança de 95% destas medidas também foi calculado.

Para as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito

randômico) com intervalo de confiança de 95% correspondente. Quando necessário, os dados originais foram transformados para bases logarítmicas para sua melhor distribuição ou em escalas que apresentam propriedades similares, estas escalas entraram na metanálise. Quando necessário, as variáveis contínuas foram subdivididas para análise dicotomizada.

Na análise de sensibilidade, foram propostas diferentes estratégias (pois algumas não puderam ser feitas):

- a) Mudando os critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos); a meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados foi realizada por duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatorizados e a outra apenas com ensaios clínicos com sigilo da alocação adequada. Em cada comparação, os ensaios clínicos foram estratificados levando-se em conta o grupo experimental, de acordo com a homogeneidade clínica (validade externa);
- b) Incluindo ou excluindo estudos que apresentaram alguma ambiguidade nos seus critérios de inclusão;
- c) Excluindo estudos não-publicados;
- d) Excluindo estudos de baixa qualidade metodológica (estudos graduados na escala de Jadad de zero a três);
- e) Reanalizando os dados utilizando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados;
- f) Reanalizando os dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: Os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas;
- g) Reanalizando os dados utilizando métodos estatísticos diferentes;
- h) Heterogeneidade estatística: A existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi

planejada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], contra a razão de riscos [no eixo x]) (EGGER *et al.*, 1997) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual o número de estudo que contribuíram com os dados menos um).

2.9 ATUALIZAÇÃO E APRIMORAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

As atualizações desta revisão sistemática serão realizadas anualmente. A versão atualizada poderá ser encontrada na *Cochrane Library*¹, na forma de três revisões distintas: a) *antibiotics for treating leptospirosis*; b) *antibiotics for preventing leptospirosis*, e c) *vaccines for leptospirosis*. Mesmo se não houver nenhum ensaio clínico aleatorizados importante encontrado nessa atualização anual ou nenhuma correção maior for indicada, a data da última busca de ensaios clínicos aleatorizados será colocada na seção de estratégia de busca desta revisão.

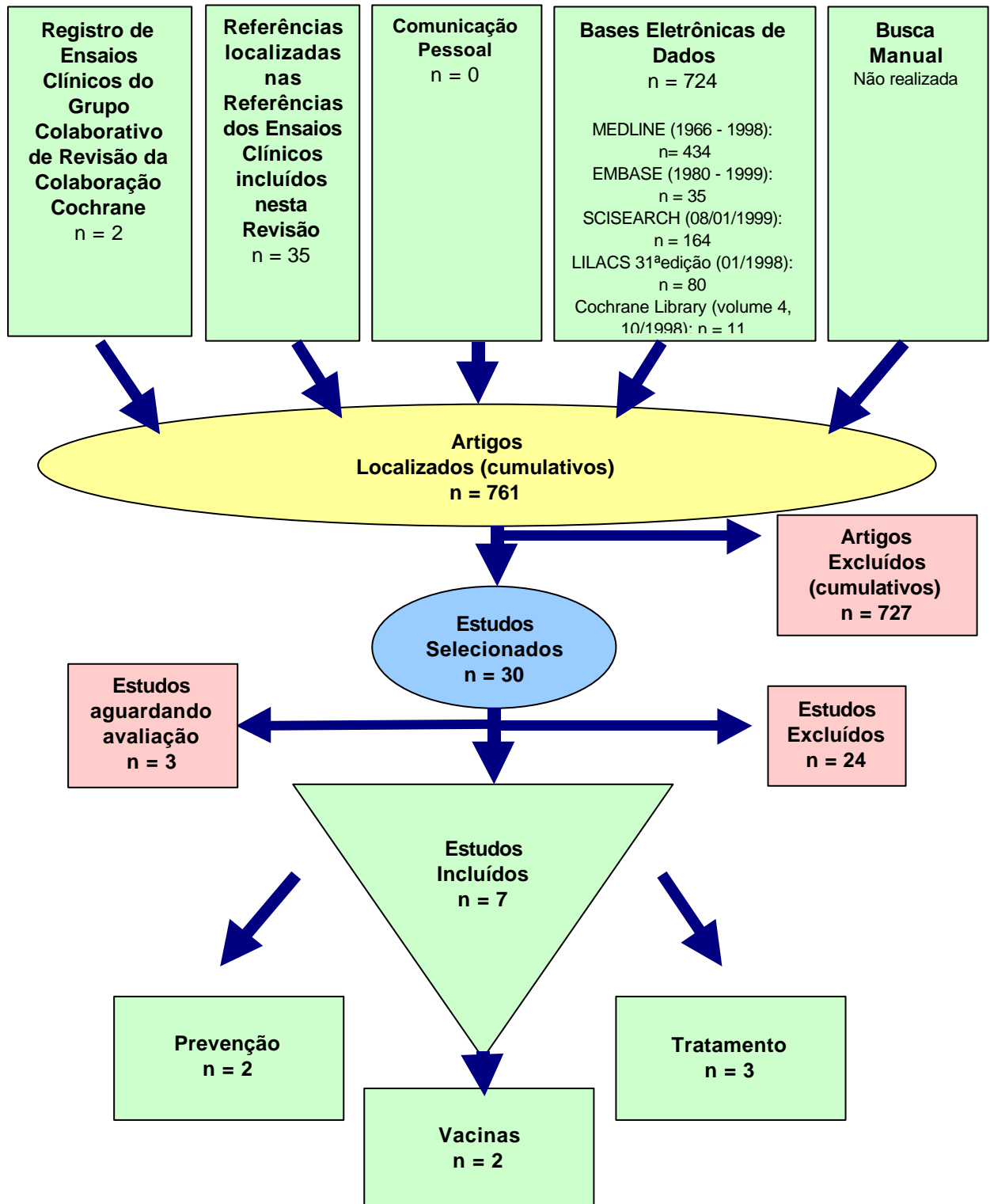
¹ The Cochrane Library [database on disk, internet, and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2000. Issue 3 e posteriores.

3 RESULTADOS

3.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

O número dos estudos identificados em cada fonte está descrito na figura 2, a data da última busca na literatura foi abril de 2000.

Figura 2 - Fluxograma da realização da revisão sistemática



Vinte e três estudos foram excluídos desta revisão. No quadro 2, estes estudos estão identificados juntamente com as respectivas razões para sua exclusão. Três estudos (BAO, 1984; CHEN, 1985 e IAGOVKIN *et al.*, 1990) estão aguardando avaliação por não estarem, ainda, disponíveis suas traduções.

Quadro 2 - Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão

Identificação do estudo	Razão para a sua exclusão
1. Broom <i>et al.</i> (1957)	Relato de caso
2. Bulmer (1945)	Série de casos
3. Bunnag <i>et al.</i> (1965)	Série de casos
4. Clase <i>et al.</i> (1994)	Estudo retrospectivo
5. Doherty <i>et al.</i> (1955)	Série de casos
6. Edwards <i>et al.</i> (1960)	Série de casos com revisão narrativa
7. Fairburn <i>et al.</i> (1956)	Controles históricos - não é um ensaio clínico aleatório
8. Feigin (1975)	Revisão narrativa
9. Gilks <i>et al.</i> (1988)	Série de casos
10. Gonçalves <i>et al.</i> (1989)	Revisão narrativa
11. Hall <i>et al.</i> (1951)	Controles históricos - não é um ensaio clínico aleatório
12. Kocen (1962)	Controles históricos - não é um ensaio clínico aleatório
13. Krick (1984)	Carta ao editor sobre o trabalho de Takafuji publicado em 1984
14. Mackay-Dick <i>et al.</i> (1957)	Série de casos
15. Mascarenhas <i>et al.</i> (1986)	Série de casos
16. Medina <i>et al.</i> (1990)	Série de casos
17. Melo (1987)	Série de casos
18. Mu <i>et al.</i> (1987)	Ensaio clínico não aleatório
19. Münnich <i>et al.</i> (1972)	Série de casos
20. Münnich <i>et al.</i> (1976)	Série de casos
21. Russel (1958)	Controles históricos - não é um ensaio clínico aleatório
22. Shishkina <i>et al.</i> (1976)	Estudo prospectivo antes/depois
23. Tiriba <i>et al.</i> (1989)	Série de casos
24. Watt <i>et al.</i> (1990)	Ensaio clínico aleatório, mas a sua pergunta de pesquisa não era sobre o tratamento ou prevenção da leptospirose (O objetivo do estudo foi analisar se o Lisado do <i>Lymulus</i> poderia prever a probabilidade de um paciente, com leptospirose, que fosse medicado com penicilina cristalina, apresentar a reação de Jarish-Herxheimer.

3.1.1 Para a prevenção com vacinas

Dois estudos foram selecionados, os quais foram encontrados em mais de uma das fontes descritas na figura 2. Apenas um estudo foi publicado em língua inglesa (TORTEN *et al.*, 1973), o outro foi publicado em espanhol (SÁNCHEZ *et al.*, 1998). Um estudo (TORTEN *et al.*, 1973) foi realizado em Israel e o outro em Cuba (SÁNCHEZ *et al.*, 1998). Ambos comparavam vacinas com placebo, embora diferentes entre si na sua composição (ver tabela 1). Nesta revisão sistemática, não foi encontrado nenhum ensaio clínico aleatório comparando outras vacinas com placebo, ou com antibióticos para prevenção da leptospirose.

TORTEN *et al.* (1973) estudaram voluntários adultos de dois *kibbutzim*, mas não descreveram faixa etária, sexo, critérios de exclusão ou a duração do estudo. Este estudo avaliou efeitos adversos sistêmicos e locais (descritos apenas como sinais e sintomas detectados após a vacinação), não avaliando os casos confirmados. A proteção contra infecção foi avaliada apenas com teste de títulos de aglutinação, utilizando um teste de microaglutinação com 29 sorotipos de *Leptospira* (definido a soroconversão), mas não descreveu o critério de soroconversão e os sorotipos utilizados. A duração de seguimento não está explícita, mas parece ter sido de 28 dias.

SÁNCHEZ *et al.* (1998) estudaram voluntários adultos (com idade entre 18 e 40 anos) que freqüentavam um instituto de saúde em Cuba, de ambos os sexos, apresentando critérios de inclusão bem específicos (ver anexo 8). Assim como TORTEN *et al.* (1973), SÁNCHEZ *et al.* (1998) não definiram seu desfecho primário e nem estudaram a ocorrência de casos confirmados em seus participantes; avaliaram apenas efeitos adversos bem definidos (locais e sistêmicos), mas apresentando critérios populacionais e soroconversão (medida apenas quantitativamente os anticorpos anti-*Leptospira*). A duração do seguimento também não está explícita, mas parece ter sido de 70 dias.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos para a prevenção com vacinas

Características	Estudos	
	Torten <i>et al.</i> (1973)	Sánchez <i>et al.</i> (1998)
Duração do Seguimento	28 dias	70 dias
Local	Dois kibbutzim Israel	Instituto, Cuba
Participantes	Adultos	Adultos
Proporção de sexo (masculino : feminino)	Não descrita	11 : 9
Intervenção e posologia no grupo experimental	Injeções subcutâneas de 1 ml contendo 2×10^8 <i>Leptospira grypothyphosa</i> e <i>Leptospira szwajizak</i> mortas por formalina em duas doses com espaço de 21 dias entre cada uma	Injeções intramusculares de 0,5 ml contendo 50 a 80×10^6 de células de <i>Leptospira canicola</i> , 50 a 80×10^6 de células de <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> e 50 a 80×10^6 de células de <i>Leptospira pomona</i> em duas doses com espaço de seis semanas entre cada uma
Variável primária estudada	Efeito Adverso Sistêmico	Efeito Adverso Sistêmico
Tamanho da amostra	96	80

3.1.2 Para a prevenção com antibióticos

Dois estudos foram selecionados, os quais foram encontrados em mais de uma das fontes descritas anteriormente. Estes estudos foram publicados na língua inglesa e não foram publicados mais de uma vez. Um dos estudos foi realizado no Panamá, na América Central (TAKAFUJI *et al.*, 1984), enquanto o outro foi realizado no Brasil, na América do Sul (GONSALEZ *et al.*, 1998). Ambos comparavam doxiciclina com placebo na prevenção da leptospirose. Nesta revisão sistemática, não encontramos estudos comparando doxiciclina com outros antibióticos ou outros antibióticos comparados com placebo.

TAKAFUJI *et al.* (1984) estudaram apenas soldados voluntários do sexo masculino durante o período de treinamento na selva, onde havia exposição à doença, por se tratar de uma área endêmica. Este estudo avaliou infecção (definida quando um soldado apresentou soroconversão para qualquer sorotipo de *Leptospira interrogans*) ou caso definido (quando um soldado apresentou soroconversão associada aos sintomas da doença) (ver tabela 2).

GONSALEZ *et al.* (1998) avaliaram uma amostra de uma pequena comunidade residente em uma área urbana com grande risco de inundações sazonais. Este estudo incluiu casos confirmados (se o indivíduo apresentasse sintomas da doença e demonstrasse anticorpos IgM para leptospirose imediatamente após a exposição), casos suspeitos (se o indivíduo apresentasse sintomas da doença, mas com anticorpos IgM para leptospirose negativos) e casos assintomáticos (se o indivíduo apresentasse anticorpos IgM para leptospirose, mas com ausência de sintomas). Neste estudo, foram incluídos apenas indivíduos adultos (a idade variou de 18 a 74 anos com uma média de 39 anos), de ambos os sexos. A duração do seguimento de um estudo (TAKAFUJI *et al.*, 1984) foi de quatro semanas, enquanto no outro (GONSALEZ *et al.*, 1998) foi de quarenta e cinco dias (ver tabela 2).

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos para prevenção com antibióticos

Características	Estudos	
	Gonzalez <i>et al.</i> (1998)	Takafuji <i>et al.</i> (1984)
Duração do seguimento	45 dias	4 semanas
Local	Ambulatório, Brasil	Centro de Operações da Selva, Panamá
Participantes	Adultos	Adultos soldados
Proporção de sexo (masculino : feminino)	5 : 7	1 : 0
Intervenção e posologia	Hiclato de Doxiciclina 200 mg por via oral uma vez por semana durante o período de exposição	Hiclato de Doxiciclina 200 mg por via oral uma vez por semana durante o período de exposição
Variável primária	Caso confirmado	Infeção confirmada
Tamanho da amostra	82	940

3.1.3 Para o tratamento

Foram selecionados oito estudos em diferentes fontes de informação, porém quatro foram encontrados em mais de uma fonte e um foi publicado duas vezes (EDWARDS *et al.*, 1988), resultando em três estudos que foram incluídos nesta revisão. Todos os estudos foram publicados em língua inglesa. O ensaio clínico de EDWARDS *et al.* (1988) foi realizado em Barbados, no Caribe; o de McCLAIN *et al.* (1984) foi realizado no Panamá, na América Central; e o de WATT *et al.* (1988) nas Filipinas, na Oceania.

Dois estudos (EDWARDS *et al.*, 1988; WATT *et al.*, 1988) compararam penicilina com placebo, enquanto McCLAIN *et al.* (1984) compararam doxiciclina com placebo. Não foram encontrados ensaios clínicos aleatorizados que fizessem a comparação entre outros antibióticos e o placebo ou qualquer outra comparação entre antibióticos.

EDWARDS *et al.* (1988) acompanharam apenas doentes com Síndrome de Weil com duração de seguimento de um ano. WATT *et al.* (1988) acompanharam tanto doentes com Síndrome de Weil (76%, 32/42 doentes) como doentes com leptospirose anictérica (24%, 10/42 doentes), com duração de seguimento de trinta dias. McCLAIN *et al.* (1984) acompanharam apenas pacientes com leptospirose anictérica, com duração de seguimento de três semanas. Todos os estudos avaliaram apenas indivíduos adultos e com casos confirmados da doença. McCLAIN *et al.* (1984) não mencionaram a idade nem o sexo dos indivíduos do seu estudo. Por outro lado, foi o único estudo que avaliou efeitos colaterais, descritos como sintomas gastrointestinais

(vômitos após o uso da medicação). EDWARDS *et al.* (1988) e WATT *et al.* (1988) diferiram na posologia do grupo experimental (ver tabela 3).

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos para tratamento com antibióticos

Características	Estudos		
	Edwards <i>et al.</i> (1988)	McClain <i>et al.</i> (1984)	Watt <i>et al.</i> (1988)
Duração do seguimento	1 ano	3 semanas	30 dias
Local	Hospital, Barbados	Centro de Operações da Selva, Panamá	Hospital, Filipinas
Participantes	Adultos	Adultos (soldados)	Adultos
Proporção de sexo (masculino : feminino)	23 : 5	Não descrita	5 : 1
Tipo de doença	Síndrome de Weil	leptospirose anictérica	leptospirose anictérica e Síndrome de Weil
Intervenção e posologia	Penicilina Cristalina 2.000.000 UI via intravenosa a cada 6 horas por 5 dias	Hiclato de Doxiciclina 100 mg por via oral a cada 12 horas por 7 dias	Penicilina G sódica 1.500.000 UI via intravenosa a cada 6 horas por 7 dias
Variável primária	Mortalidade	Duração da febre	Mortalidade
Tamanho da amostra	79	29	42

3.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (VALIDADE INTERNA)

A validade interna dos estudos está descrita na tabela 4.

Tabela 4 - Validade interna dos estudos incluídos

Estudos, ano	Aleatorização		Mascaramento	Perdas no seguimento	Escala de qualidade de Jadad
	Seqüência de alocação	Sigilo de alocação			
Prevenção					
Takafuji <i>et al.</i> (1984)	A	A	A	10% (107/1047)	5
Gonzalez <i>et al.</i> (1998)	B	B	B	Nenhuma	1
Tratamento					
McClain <i>et al.</i> (1984)	A	A	A	Nenhuma	5
Watt <i>et al.</i> (1988)	B	B	B	Nenhuma	1
Edwards <i>et al.</i> (1988)	B	B	B	Nenhuma	1
Vacinas					
Sánchez <i>et al.</i> (1998)	A	A	A	Nenhuma	5
Torten <i>et al.</i> (1973)	A	A	A	Nenhuma	5

Legenda: **A** = descrição adequada, **B**. = não descrita, **C** = descrição inadequada

3.2.1 Para a prevenção com vacinas

Os dois estudos não descreveram como foi feito o cálculo do tamanho de suas respectivas amostras, nem se houve preocupação em fazê-lo. Ambos os estudos (TORTEN *et al.*, 1973; SÁNCHEZ *et al.*, 1998) avaliaram apenas soroconversão, o que não implica numa previsão de

proteção para os participantes contra a leptospirose. As vacinas utilizadas em cada estudo eram diferentes quanto à sua composição. TORTEN *et al.* (1973) utilizaram uma vacina bivalente, enquanto que SÁNCHEZ *et al.* (1998) utilizaram uma vacina trivalente (ambas descritas na tabela 1).

3.2.2 Para a prevenção com antibióticos

Os dois estudos localizados não descreveram como foi feito o cálculo do tamanho de suas respectivas amostras, nem se houve preocupação em fazê-lo. TAKAFUJI *et al.* (1984) acompanharam apenas soldados adultos jovens do sexo masculino, o que indica que os pacientes eram saudáveis e não tinham nenhuma doença de base. No entanto, no estudo de GONSALEZ *et al.* (1998), 41,4% (34 de 82 indivíduos) eram adultos do sexo masculino e 58,6% (48 de 82) eram adultos do sexo feminino. Neste estudo, também não foi descrita qualquer doença de base dos participantes, nem a possibilidade de algumas participantes estarem grávidas.

3.2.3 Para o tratamento

Os três estudos identificados também não descreveram como calcularam o tamanho de suas respectivas amostras ou se realmente isto foi feito. Apenas um estudo (EDWARDS *et al.*, 1988) mencionou a preocupação sobre o cálculo do tamanho da amostra, mas este cálculo não foi utilizado no planejamento do estudo, embora em sua discussão tenha sido comentado que seriam necessários 200 pacientes em cada grupo para detectar 10% de diferença nas variáveis estudadas. Por isso, os autores acreditaram ser impossível a demonstração de benefício clínico da penicilina em relação à mortalidade.

Sobre os procedimentos diagnósticos, EDWARDS *et al.* (1988), bem como WATT *et al.* (1988) não descreveram os sintomas e sinais clínicos. McCLAIN *et al.* (1984) incluíram apenas doentes que apresentavam febre após ter retornado de um treinamento na selva, embora todos os estudos tivessem incluído apenas casos clínicos confirmados por critérios laboratoriais. EDWARDS *et al.* (1988) utilizaram mais critérios laboratoriais do que os outros (ver anexos 8, 9 e 10). Acompanharam apenas casos de Síndrome de Weil, ao passo que

McCLAIN *et al.* (1984) seguiram apenas casos de leptospirose anictérica. WATT *et al.* (1988) acompanharam os dois tipos da doença, com maioria para Síndrome de Weil (76%; 32 de 42 doentes). EDWARDS *et al.* (1988) e WATT *et al.* (1988) apresentaram amostras semelhantes, com relação à idade e ao sexo, enquanto McCLAIN *et al.* (1984) não descreveram estas proporções em sua amostra (ver tabela 3).

3.3 RESULTADOS DOS DESFECHOS ESTUDADOS

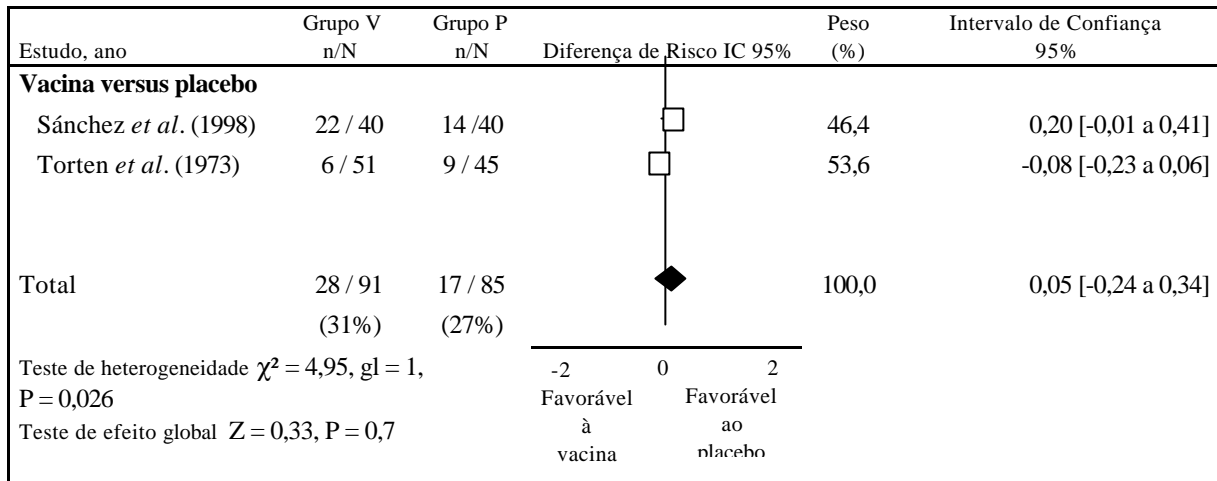
3.3.1 Para a prevenção com vacinas

VACINAS versus PLACEBO (ver quadros 3, 4 e 5)

Dos 176 pacientes incluídos, 91 receberam vacina e 85 receberam placebo. Os indivíduos alocados no grupo de vacinas, comparados àqueles alocados para o grupo do placebo, mostraram:

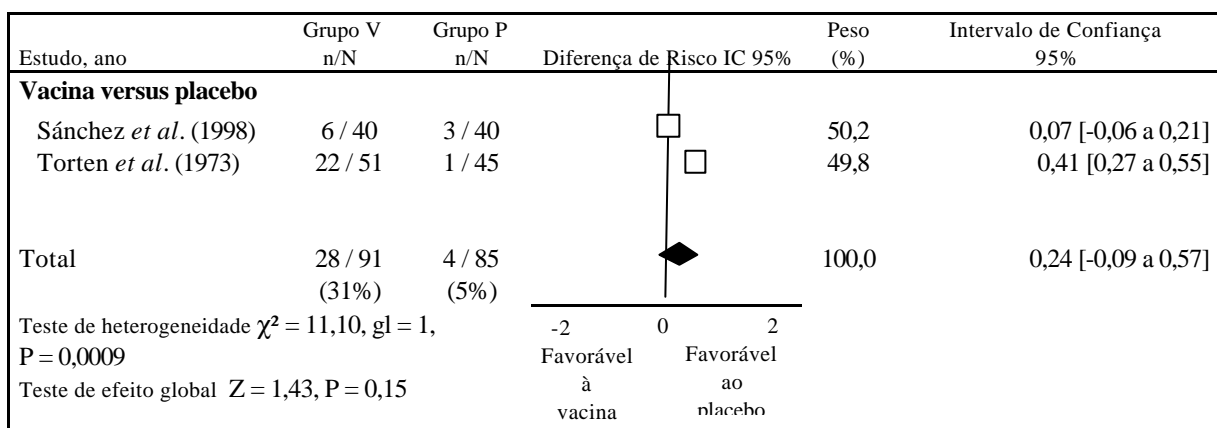
- a) Caso confirmado (como variável dicotômica): não foram avaliados pelos autores.
- b) Efeitos adversos sistêmicos (como variável dicotômica): 31% (28 de 91 indivíduos) versus 27% (23 de 85 indivíduos); diferença de risco absoluto (modelo de efeito randômico) 5%, intervalo de confiança de 95% -24% a 34%.
- c) Efeitos adversos locais (como variável dicotômica): 31% (28 de 91 indivíduos) versus 5% (4 de 85 indivíduos); diferença de risco absoluto (modelo de efeito randômico) 24%, intervalo de confiança de 95% -9% a 57%.
- d) Ausência de soroconversão (como variável dicotômica): 49% (45 de 91 indivíduos) versus 96% (82 de 85 indivíduos); diferença de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -47%, intervalo de confiança de 95% -63% a -30%; Número Necessário para Tratamento 2 (IC 95% 2 a 3), ou seja, seriam necessários vacinar dois pacientes para ocorrer uma soroconversão.
- e) Mortalidade: não foi avaliada pelos autores.

Quadro 3 - Metanálise de dois estudos, comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos adversos sistêmicos por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)



Legenda: V= Vacinas; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado

Quadro 4 - Metanálise de dois estudos, comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos adversos locais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)



Legenda: V= Vacinas; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado

Quadro 5 - Metanálise de dois estudos, comparando vacinas com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável ausência de soroconversão por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo defeito randômico)

Estudo, ano	Grupo V n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Vacina versus placebo					
Sánchez <i>et al.</i> (1998)	23 / 40	38 / 40	□	46,6	-0,38 [-0,54 a -0,21]
Torten <i>et al.</i> (1973)	22 / 51	44 / 45	□	53,4	-0,55 [-0,69 a -0,40]
Total	45 / 91 (49%)	82 / 85 (96%)	◆	100,0	-0,47 [-0,63 a -0,30]
Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 2,35$, gl = 1, P = 0,13			-2 0 2		
Teste de efeito global Z = 5,44; P < 0,0001			Favorável à vacina	Favorável ao placebo	

Legenda: V= Vacinas; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 =qui-quadrado

3.3.2 Para a prevenção com antibióticos

ANTIBIÓTICOS versus PLACEBO (ver quadros 6 e 7)

Dos 1.022 indivíduos estudados (dois estudos), 509 receberam antibióticos (doxiciclina) e 513 receberam placebo. Os indivíduos alocados no grupo de antibiótico comparados àqueles alocados no grupo do placebo mostraram:

- a) Caso confirmado (como variável dicotômica): 0,6% (3 de 509 indivíduos) versus 5% (25 de 513 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -4%, intervalo de confiança de 95% -6% a -2%; Número Necessário para Tratamento 24 (IC 95% 17 a 43).
- b) Efeitos colaterais (como variável dicotômica): 3% (13 de 469 indivíduos) versus 0,2% (1 de 571 indivíduos); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) 3%, intervalo de confiança de 95% 1% a 4%; Número Necessário para Causar Dano 39 (IC 95% 25 a 100). Este resultado foi baseado em 940 indivíduos (TAKAFUJI *et al.*, 1984).

Quadro 6 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável caso confirmado por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo					
Gonzalez <i>et al.</i> (1998)	2 / 40	5 / 42		2,4	-0,07 [-0,19 a 0,05]
Takafuji <i>et al.</i> (1984)	1 / 469	20 / 471		97,6	-0,04 [-0,06 a -0,02]
Total	3 / 509 (0,6%)	25 / 513 (4,9%)		100,0	-0,04 [-0,06 a -0,02]
Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 0,25$, gl = 1, P = 0,62			-0,2 0 0,2		
Teste de efeito global Z = -4,36, P = 0,00001			Favorável ao antibiótico	Favorável ao placebo	

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

Quadro 7 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos colaterais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo					
Takafuji <i>et al.</i> (1984)	13 / 469	1 / 471		100,0	
Total	13 / 469 (2,8%)	1 / 471 (0,2%)		100,0	0,03 [0,01 a 0,04]
Teste de efeito global Z = 3,25, P = 0,001			-0,2 0 0,2		
			Favorável ao antibiótico	Favorável ao placebol	

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo

3.3.3 Para o tratamento

ANTIBIÓTICOS versus PLACEBO (ver quadros 8 a 14)

Dos 150 doentes estudados (três estudos), 75 receberam tratamento com antibióticos e 75 receberam placebo. Dos 75 doentes que usaram antibióticos, 61 (80%) foram tratados com

penicilina e 14 (20%) foram tratados com doxiciclina. Os doentes alocados no grupo de antibióticos comparados àqueles alocados no grupo de placebo mostraram:

- a) Mortalidade (como variável dicotômica): 1% (1 de 75 pacientes) versus 4% (3 de 75 pacientes); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -2%, IC 95% -7% a 4%.
- b) Tempo de internação hospitalar (como variável contínua): diferença de médias ponderadas 0,30 dias, IC 95% -1,26 dias a 1,86 dias. Este resultado baseou-se em 79 doentes (EDWARDS *et al.*, 1988).
- c) Internação hospitalar prolongada (como variável dicotômica): 30% (7 de 23 doentes) versus 74% (14 de 19 doentes); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -43%, IC 95% -7% a -16%; Número Necessário para Tratamento 3 (IC 95% 2 a 7). Este resultado foi baseado em 42 doentes (WATT *et al.*, 1988).
- d) Tempo de melhora da febre (como variável contínua): diferença de médias ponderadas -4,04 dias, IC 95% -8,65 dias a 0,58 dias.
- e) Isolamento de *Leptospira interrogans* após o tratamento (como variável dicotômica): 5% (4 de 75 doentes) versus 40% (30 de 75 doentes); redução de risco absoluto (modelo de efeito randômico) -46%, IC 95% -88% a -3%; Número Necessário para Tratamento 2 (IC 95% 1 a 33).
- f) Incidência de complicações: EDWARDS *et al.* (1988) avaliaram o tempo de retorno dos exames de função hepática ao normal e a existência de irite. Neste estudo, os exames de função hepática voltaram ao normal no grupo experimental (n=38) em uma média de 6 semanas, com um desvio-padrão de 3,3, enquanto no grupo controle (n=41) isto ocorreu em uma média de 6 dias, com um desvio-padrão de 3,7. A irite ocorreu em 2,6% dos doentes (1 de 38) do grupo experimental. No grupo controle, a irite ocorreu em 4,9% dos doentes (2 de 41).

WATT *et al.* (1988) avaliaram a persistência do aumento dos níveis de creatinina sérica. Os níveis de creatinina sérica altos persistiram no grupo controle (n=19) por 8 dias em média,

com desvio-padrão de 8,46, enquanto no grupo experimental (n=23) o fato ocorreu por 3 dias em média, com desvio-padrão de 1,90.

g) Efeitos colaterais (como variável dicotômica): não foi observado aumento significativo na ocorrência de efeitos colaterais.

Quadro 8 - Metanálise de três estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável mortalidade por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo					
McClain <i>et al.</i> (1984)	0 / 14 (0%)	0 / 15 (0%)		21,3	0,00 [-0,12 a 0,12]
Penicilina versus placebo					
Edwards <i>et al.</i> (1988)	1 / 38 (2,6%)	3 / 41 (7,3%)		37,0	-0,05 [-0,14 a 0,05]
Watt <i>et al.</i> (1988)	0 / 23 (0%)	0 / 19 (0%)		41,7	0,00 [-0,09 a 0,09]
Total	1 / 75 (1,3%)	3 / 75 (4,0%)		100,0	-0,02 [-0,08 a 0,04]
Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 0,66$, gl = 2, P = 0,72			-0,2 0 0,2		
Teste de efeito global Z = -0,59, P = 0,6			Favorável Favorável ao ao antibiótico placebo		

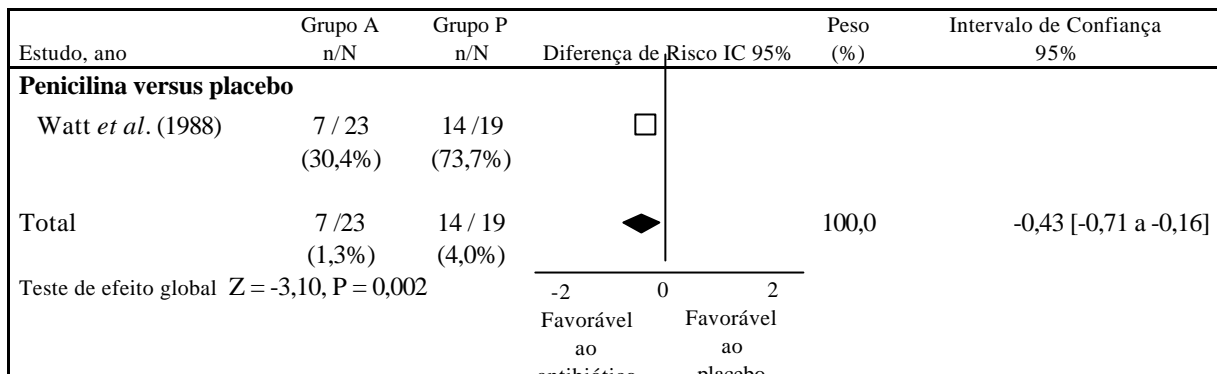
Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

Quadro 9 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (penicilina) com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável duração de internação hospitalar (em dias) por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).

Estudo, ano	Antibióticos n média[DP]	Placebo n média[DP]	Diferença de Médias Ponderadas IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Penicilina versus placebo					
Edwards <i>et al.</i> (1988)	38 6.90[3.80]	41 6.60[3.20]			
Total	38	41		100,0	0,30 [-1,26 a 1,86]
Teste de efeito global Z = 0,38, P = 0,7			-5 0 5		
			Favorável Favorável ao ao antibiótico placebo		

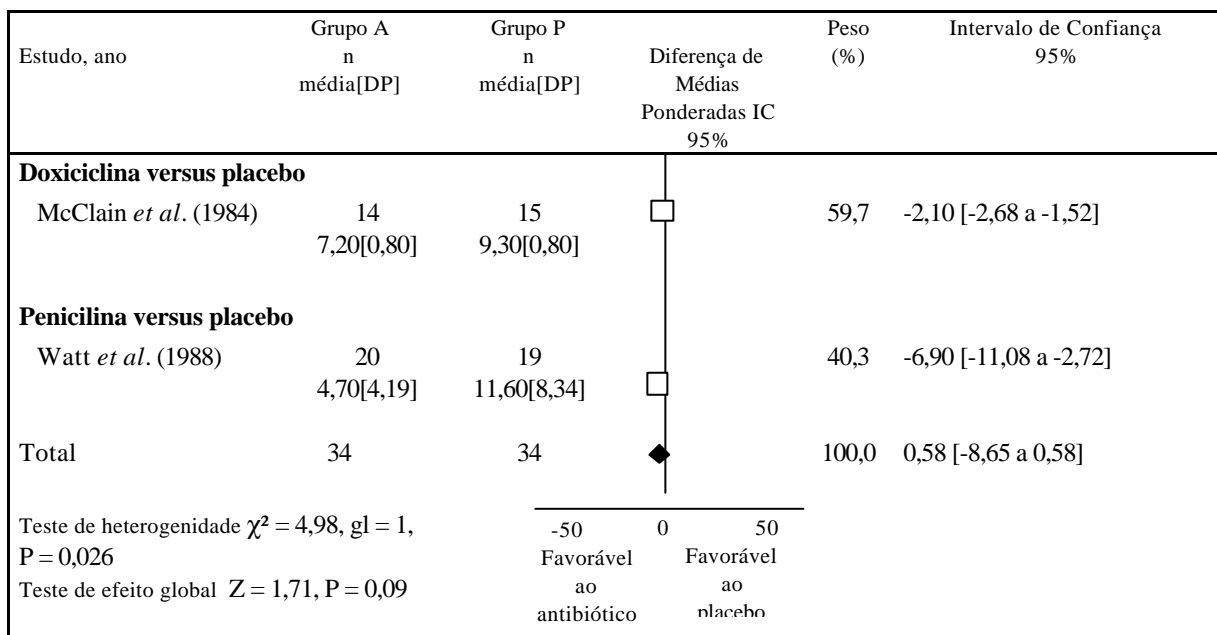
Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; DP= Desvio-padrão.

Quadro 10 - Análise de um estudo, comparando antibióticos (penicilina) com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável duração de internação hospitalar (acima de sete dias) por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).



Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo

Quadro 11 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável tempo de desaparecimento da febre (em dias) por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)



Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; DP= Desvio-Padrão; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

Quadro 12 - Metanálise de três estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável isolamento de *Leptospira* na urina após o tratamento por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico)

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo					
McClain <i>et al.</i> (1984)	1 / 14 (7,14%)	13 / 15 (86,6%)		33,0	-0,80 [-1,01 a -0,58]
Penicilina versus placebo					
Edwards <i>et al.</i> (1988)	0 / 38	6 / 41		35,2	-0,15 [-0,26 a -0,03]
Watt <i>et al.</i> (1988)	3 / 23 (4,91%)	11 / 19 (28,3%)		31,8	-0,45 [-0,71 a -0,19]
Total	4 / 75 (5,33%)	30 / 75 (40,0%)		100,0	-0,46 [-0,88 a -0,03]
Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 28,58$, gl = 2 P < 0,00001			-2 0 2		
Teste de efeito global Z = -2,12, P = 0,03			Favorável ao antibiótico	Favorável ao placebo	

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

Quadro 13 - Análise de um estudo, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável tempo de crescimento dos níveis de creatinina sérica por meio da diferença de médias ponderadas e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).

Estudo, ano	Grupo A n média [DP]	Grupo P n média[DP]	Diferença de Médias Ponderadas IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Penicilina versus placebo					
Watt <i>et al</i> (1988)	23 2,70[1,90]	19 8,30[8,46]			
Total	23	19		100,0	-5,60[-9,48 a -1,72]
Teste de efeito global Z = 2,83, P = 0,005			-50 0 50		
			Favorável ao antibiótico	Favorável ao placebo	

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; DP= Desvio-padrão

Quadro 14 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos com placebo no tratamento da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável efeitos colaterais por meio da diferença de risco absoluto e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo (Sintomas gastro-intestinais)					
McClain <i>et al.</i> (1984)	0 / 14 (0%)	0 / 15 (0%)		51,7	0,00 [-0,12 a 0,12]
Penicilina versus placebo (Reação de Jarish-Herxheimer)					
Watt <i>et al.</i> (1988)	0 / 23 (0%)	1 / 19 (5,26%)		48,3	-0,05 [-0,18 a 0,08]
Total	0 / 37 (0%)	1 / 34 (2,94%)		100,0	-0,03 [-0,11 a 0,06]
Teste de heterogeneidade $\chi^2 = 0,35$, gl = 1, P = 0,56			-0,5 0 0,5		
Teste de efeito global Z = -0,56, P = 0,6			Favorável ao antibiótico		Favorável ao placebo

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

3.3.4 Análise de sensibilidade

3.3.4.1 PARA A PREVENÇÃO COM VACINAS

- Modificando os critérios de inclusão (os tipos de participantes, intervenções, variáveis estudadas e pontos de corte metodológicos): esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de estudos incluídos.
- Incluindo ou excluindo ensaios clínicos onde há alguma ambigüidade concernente aos critérios de inclusão utilizados: esta análise não foi realizada, pois não houve ambigüidade nos critérios de inclusão utilizados.
- Excluindo ensaios clínicos não publicados: esta análise não foi realizada, pois não foram encontrados ensaios clínicos não publicados.
- Excluindo ensaios clínicos de pior qualidade metodológica: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.
- Reanalizando os dados, utilizando uma margem razoável de resultados para os ensaios

clínicos que apresentavam resultados incertos: esta análise não foi necessária.

- (f) Reanalizando os dados, colocando uma margem razoável de valores para dados perdidos: esta análise não foi realizada porque não havia dados perdidos.
- (g) Reanalizando os dados, utilizando métodos estatísticos diferentes: para caso confirmado (variável principal): não foi realizada, pois os autores não avaliaram casos confirmados.
- (h) Heterogeneidade estatística: houve $P < 0,1$ no teste do qui-quadrado (ver as comparações para cada variável).
- (i) Avaliação gráfica de heterogeneidade pelo teste do gráfico do funil: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.

3.3.4.2 PARA A PREVENÇÃO COM ANTIBIÓTICOS

- (a) Modificando os critérios de inclusão (incluindo os tipos de participantes, intervenções, variáveis estudadas e pontos de corte metodológicos): adicionando casos assintomáticos aos casos confirmados para infecção (variável primária), porque GONSALEZ *et al.*, (1998) estudaram casos confirmados adicionados aos casos assintomáticos e esta comparação não estava prevista no projeto desta revisão sistemática. Redução de risco absoluto, modelo de efeito randômico = -2%, IC 95% -12% a 8% (ver quadro 15).

Quadro 15 - Metanálise de dois estudos, comparando antibióticos (doxiciclina) com placebo na prevenção da leptospirose. Apresentação dos resultados da variável infecção adicionados aos casos assintomáticos por meio da diferença de risco e do intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico).

Estudo, ano	Grupo A n/N	Grupo P n/N	Diferença de Risco IC 95%	Peso (%)	Intervalo de Confiança 95%
Doxiciclina versus placebo					
Gonzalez <i>et al.</i> (1998)	13 / 40	11 / 42		20,3	0,06 [-0,13 a 0,26]
Takafuji <i>et al.</i> (1984)	1 / 469	20 / 471		79,7	-0,04 [-0,06 a -0,02]
Total	14 / 509 (2,75%)	31 / 513 (6,0%)		100,0	-0,02 [-0,12 a 0,08]
Teste de heterogenidade $\chi^2 = 1,65$, gl = 1, P = 0,2			-0,5 0 0,5		
Teste de efeito global Z = -0,37, P = 0,7			Favorável Favorável ao ao antibiótico placebo		

Legenda: A= Antibióticos; P= Placebo; IC= Intervalo de Confiança; n= número de eventos; N= grupo; gl = graus de liberdade; χ^2 = qui-quadrado.

- (b) Incluindo ou excluindo ensaios clínicos onde há alguma ambigüidade concernente aos critérios de inclusão utilizados: esta análise não foi realizada, pois não houve ambigüidade nos critérios de inclusão utilizados.
- (c) Excluindo ensaios clínicos não publicados: esta análise não foi realizada, pois não foram encontrados ensaios clínicos não publicados.
- (d) Excluindo ensaios clínicos de pior qualidade metodológica: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.
- (e) Reanalizando os dados, utilizando uma margem razoável de resultados para os ensaios clínicos que apresentavam resultados incertos: esta análise não foi necessária.
- (f) Reanalizando os dados, colocando uma margem razoável de valores para dados perdidos: esta análise não foi realizada porque não havia dados perdidos.
- (g) Reanalizando os dados, utilizando métodos estatísticos diferentes: para infecção (variável principal), os resultados obtidos foram os seguintes:
Razão de riscos descrita por Peto = 0,20, IC 95% 0,09 a 0,42
Razão de riscos, modelo de efeito randômico = 0,15, IC 95% 0,02 a 1,28

Razão de riscos, modelo de efeito fixo = 0,11, IC 95% 0,03 a 0,38
Risco relativo, modelo de efeito randômico = 0,16, IC 95% 0,02 a 1,47
Risco relativo, modelo de efeito fixo = 0,12, IC 95% 0,04 a 0,40
Diferença de risco absoluto, modelo de efeito randômico = -4%, IC 95% -6% a -2%
Diferença de risco absoluto, modelo de efeito fixo = -4%, IC 95% -6% a -2%.

(h) Avaliação gráfica de heterogeneidade: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.

3.3.4.3 PARA O TRATAMENTO

(a) Modificando os critérios de inclusão (os tipos de participantes, intervenções, variáveis estudadas e pontos de corte metodológicos): esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de estudos incluídos.

(b) Incluindo ou excluindo ensaios clínicos onde há alguma ambigüidade concernente aos critérios de inclusão utilizados: esta análise não foi realizada, pois não houve ambigüidade nos critérios de inclusão utilizados.

(c) Excluindo ensaios clínicos não publicados: esta análise não foi realizada, pois não foram encontrados ensaios clínicos não publicados.

(d) Excluindo ensaios clínicos de pior qualidade metodológica: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.

(e) Reanalizando os dados, utilizando uma margem razoável de resultados para os ensaios clínicos que apresentavam resultados incertos: esta análise não foi necessária.

(f) Reanalizando os dados, colocando uma margem razoável de valores para dados perdidos: esta análise não foi realizada porque não havia dados perdidos.

(g) Reanalizando os dados, utilizando métodos estatísticos diferentes: para mortalidade (variável principal), os resultados obtidos foram os seguintes:
Razão de riscos descrita por Peto, modelo de efeito fixo = 0,38, IC 95% 0,05 a 2,82.
Razão de riscos, modelo de efeito randômico = 0,34, IC 95% 0,03 a 3,44.

Razão de riscos, modelo de efeito fixo = 0,34, IC 95% 0,03 a 3,44

Risco relativo, modelo de efeito randômico = 0,36, IC 95% 0,04 a 3,31

Risco relativo, modelo de efeito fixo = 0,36, IC 95% 0,04 a 3,31

Diferença de risco absoluto, modelo de efeito randômico = -1,7, IC 95% -7% a 4%

Diferença do risco absoluto, modelo de efeito fixo = -2%, IC 95% -9% a 4%.

(h) Avaliação gráfica de heterogeneidade: esta análise não foi realizada devido ao pequeno número de ensaios clínicos.

4 DISCUSSÃO

4.1 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No uso de vacinas para a prevenção da leptospirose, as evidências existentes não são suficientes para provar a efetividade e segurança quando comparadas com o placebo, não sendo possível comprovar nossa hipótese. Isto não se deve à qualidade metodológica dos ensaios clínicos, mas à sua aplicabilidade. Ambos os estudos (TORTEN *et al.*, 1973; SÁNCHEZ *et al.*, 1998) não avaliaram um desfecho clínico, que é mais importante para determinar a efetividade e a segurança das vacinas, que seria a ocorrência de doença nos indivíduos vacinados.

A utilização da ausência de soroconversão, como um substituto para tal, é cômoda, pois diminui o tempo de seguimento dos participantes, mas é apenas um desfecho intermediário. É também falha, pois o próprio teste para detectar anticorpos anti-*Leptospira* pode ter tanto resultados falso-positivos como resultados falso-negativos; dependendo, portanto, de seu valor preditivo que varia com a prevalência da doença na população estudada. Além disto, uma soroconversão não garante que o indivíduo esteja protegido, principalmente quando a imunidade cruzada (termo designado de que vacinas produzidas através de um sorotipo garantem proteção a outros sorotipos de qualquer espécie) é controversa (PLESKO, 1968). O estudo de PLESKO (1968), em cobaias e hamsters, também mostrou que mesmo após uma segunda dose de reforço, os anticorpos anti-*Leptospira* apresentaram uma elevação seguida de queda para níveis indetectáveis, mas não influenciando na proteção contra infecção.

A amostra utilizada por TORTEN *et al.* (1973) também não foi descrita quanto a sua composição (sexo e idade), o que pode levar a algum erro também na interpretação dos dados (não foi possível saber a média de idade dos participantes).

Na prevenção da leptospirose com antibióticos, há evidências convincentes de que a doxiciclina é mais efetiva do que o placebo, quando aplicada a uma situação clínica específica (soldados que viajam para treinar em áreas endêmicas com alto risco para infecção). Este resultado é calcado em apenas um estudo (TAKAFUJI *et al.*, 1984), que é responsável por

92% do tamanho da amostra da metanálise (940 de 1.022 doentes). Neste estudo, a validade interna (avaliada por descrição realizada pelo autor, de aleatorização, de perdas durante o seguimento e do mascaramento) e o tamanho da amostra foram adequados. No estudo de GONSALEZ *et al.* (1998), o poder estatístico era pequeno, pois a sua amostra apresentava um tamanho bem menor, embora fosse mais representativa, já que apresentava uma população composta por indivíduos adultos de ambos os sexos, e que poderiam apresentar doenças pregressas. A amostra de TAKAFUJI *et al.* (1984) não era representativa, pois tratava-se apenas de soldados do sexo masculino, adultos jovens e sadios (no exército, faz-se uma seleção dos mais sadios). Também não foi possível comparar esses estudos com base no nível de exposição.

Na leptospirose, existem alguns aspectos que tornam difícil a realização de ensaios clínicos que têm por objetivo avaliar a efetividade e a segurança de uma certa intervenção. Em primeiro lugar, é necessária uma rápida confirmação do caso, pois existem muitos testes diagnósticos e demora-se muito tempo para obter os resultados da maioria deles. Não existe também um teste diagnóstico do tipo "padrão-ouro" para leptospirose, o que pode levar a incertezas quanto ao diagnóstico. Outro aspecto é a duração de seguimento dos doentes, assim como a dose e a posologia dos antibióticos. Neste aspecto, não há um consenso entre os autores. Para a realização da metanálise, foram adotados alguns critérios laboratoriais para determinar o diagnóstico, já descritos anteriormente, embora isto possa limitar a acurácia do diagnóstico. A solução para este problema seria a realização de uma nova revisão sistemática de estudos de acurácia afim de determinar, por meio de um método reprodutível, se há algum teste diagnóstico que possa ser definido como "padrão-ouro" para o diagnóstico da leptospirose. Esta revisão sistemática verificou a ausência de ensaios clínicos que comparassem doxiciclina com outros antibióticos ou outros regimes antibióticos que não a doxiciclina comparada ao placebo para a prevenção da leptospirose. Não é possível, portanto, no presente momento, confirmar a última hipótese.

Para o tratamento da leptospirose, não há evidências convincentes de que os antibióticos sejam mais efetivos ou mais seguros do que o placebo. Em primeiro lugar, dois dos três

estudos identificados não apresentaram boa qualidade metodológica (WATT *et al.*, 1988; EDWARDS *et al.*, 1988), o que pode afetar sua validade interna e sua aplicabilidade. É sabido que ensaios clínicos com baixa qualidade metodológica costumam superestimar a eficácia de uma intervenção (MOHER *et al.*, 1998). Em segundo lugar, McCLAIN *et al.* (1984) incluíram apenas casos de leptospirose anictérica, o que restringe as inferências que poderiam decorrer deste estudo (como diminuição da mortalidade). Em terceiro lugar, todos os estudos apresentaram amostras pequenas, o que acabou por levar a uma estimativa não acurada de variáveis raras, tais como a mortalidade. Em quarto lugar, existe a dificuldade de comparar estes estudos devido à variedade de intervenções (no contexto de dose e posologia), de critérios de inclusão e exclusão, definição de medidas das variáveis estudadas e duração de seguimento.

Os dois ensaios clínicos que avaliaram a penicilina não relataram qualquer aumento significativo nos efeitos colaterais (EDWARDS *et al.*, 1988; WATT *et al.*, 1988). Entretanto, as reações de hipersensibilidade são efeitos colaterais comuns, principalmente com os antibióticos do grupo das penicilinas e aproximadamente 1/100.000 dos doentes tratados com estes antibióticos falecem por anafilaxia (MANDELL *et al.*, 1995). McCLAIN *et al.* (1984) não apresentaram nenhum efeito colateral, como queixas gastrointestinais, embora essas queixas possam ser vistas como apenas um risco pequeno, comparado com o risco de morrer de leptospirose. As tetraciclina são também associadas com outros numerosos efeitos colaterais (KAPUSNIK-UNER *et al.*, 1995). Embora na prática clínica seja dito que a terapia com antibióticos é mais efetiva se iniciada durante os primeiros cinco dias da aparição dos sintomas, apenas McCLAIN *et al.* (1984) e WATT *et al.* (1988) descreveram o tempo de início para o uso dos antibióticos. McCLAIN *et al.* (1984) relataram que este tempo teve média de 45 horas (o qual não foi significativamente diferente entre os grupos, com $P = 0,19$), sem qualquer outra informação adicional. WATT *et al.* (1988) mencionaram uma média de tempo de dias de doença em ambos os grupos antes do início do uso do antibiótico, mas também referiram o uso de antibióticos antes da entrada do paciente no estudo.

Mesmo que a presente evidência não convença por si mesma, os resultados devem ser vistos

sob a luz da evidência dos ensaios clínicos que estudaram o uso de antibióticos para a prevenção da leptospirose, já discutidos anteriormente. Os antibióticos podem ou não interferir na mortalidade, quando usados no tratamento dos doentes com leptospirose. Contudo os ensaios clínicos e as metanálises publicados até o presente momento não têm poder estatístico para comprovar seus efeitos.

Na maioria dos casos de leptospirose, a evolução é autolimitada, sem nenhuma intervenção na resolução dos sintomas clínicos. Isto coloca uma dificuldade na escolha do critério de cura a ser adotado. Para solucioná-la, o ideal seria utilizar a duração da internação hospitalar, adotando-se critérios de alta hospitalar bem definidos, presença de espiroquetas na urina (medida pelo isolamento das *Leptospira interrogans* de espécimes clínicos e cultura de urina em meio apropriado), e incidência de complicações, como as que foram utilizadas para fazer esta revisão sistemática. A duração de seguimento deveria ser no mínimo de um mês.

Os resultados deste estudo confirmam observações prévias de que penicilina e doxiciclina reduzem a proporção de casos onde é possível o isolamento de *Leptospira interrogans* na urina após o tratamento e o tempo de desaparecimento da febre (doxiciclina) e a internação hospitalar prolongada (penicilina), quando comparadas ao placebo. No entanto estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente devido à pobre qualidade metodológica de dois dos três ensaios clínicos. Não foi evidenciado um efeito significativo na mortalidade por leptospirose. Isto pode ou não ser devido ao tamanho da amostra, ou seja, um pequeno número de doentes nos estudos identificados. Além disso, não há ensaios clínicos aleatorizados, comparando diferentes tipos de antibióticos entre si, ou outros regimes terapêuticos com antibióticos que não sejam penicilina e doxiciclina comparadas ao placebo. Do mesmo modo, não há nenhuma revisão sistemática em terapêutica ou prevenção da leptospirose (GUIDUGLI *et al.*, 2000). Portanto, não é possível, responder uma das hipóteses desta pesquisa, ou seja: é a penicilina a droga de escolha para o tratamento da leptospirose? Se, por um lado, a doxiciclina apresentou um efeito similar na diminuição da identificação de *Leptospira* na urina, por outro lado esta foi testada apenas em pacientes com leptospirose anictérica e numa situação clínica específica (soldados jovens que treinam região endêmica).

4.2 DISCUSSÃO DOS MÉTODOS

4.2.1 Pergunta da pesquisa

Para a realização desta revisão sistemática foram cogitados vários questionamentos, no sentido de tentar, ao mesmo tempo, uma pergunta ampla e possível de se responder, embora sabendo que as perguntas mais amplas são difíceis de responder, pois envolvem muitos fatores e variáveis.

Realizamos uma pesquisa preliminar para encontrar ensaios clínicos aleatorizados que estudassem o tratamento da leptospirose com penicilina comparada ao placebo, todavia encontramos poucos estudos sobre o assunto. Por isso, nosso questionamento foi ampliado não só para o uso de antibióticos no tratamento da leptospirose, mas também para a prevenção, inclusive com vacinas, desta zoonose tão freqüente em nosso meio.

4.2.2 Tipo de estudo

Para responder perguntas sobre intervenções no tratamento ou na prevenção de qualquer doença, o melhor tipo de estudo primário é o ensaio clínico aleatório. O melhor estudo secundário é a revisão sistemática de todos os ensaios clínicos aleatorizados que já foram realizados (GUYATT *et al.*, 1998). Isto porque os ensaios clínicos aleatorizados, quando de boa qualidade metodológica, apresentam um maior índice de confiança e menor risco de viés em comparação com os outros tipos de estudos retrospectivos ou prospectivos. A revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, quando de boa qualidade metodológica, é o tipo de estudo de melhor aproveitamento, pois analisa criticamente e sintetiza uma quantidade enorme de informações, fornecendo mais uma ferramenta para a decisão clínica (MULROW, 1994). Foi a partir desta premissa que foi concebida esta revisão sistemática.

As revisões sistemáticas podem seguir dois padrões de realização: CLARKE *et al.* (2000) (no qual esta revisão foi concebida) e *National Health Service* (NHS, 1996). Quanto à sua publicação, esta revisão sistemática procurou seguir as normas ditadas por MOHER *et al.* (1999).

4.2.3 Participantes

O tipo de participantes para a prevenção da leptospirose, tanto para os antibióticos como para as vacinas, foi definido com base nos critérios de caso confirmado adotado pelo *Center of Disease Control* (1997), cuja definição é aceita também pela Organização Mundial da Saúde.

O tipo de participantes para o tratamento da leptospirose foi definido com base nos critérios fornecidos pelo ensaio clínico de EDWARDS *et al.* (1988), pois sua definição é a mais completa.

4.2.4 Intervenções

Na prevenção, as formas que podem apresentar maior cobertura (além das medidas de proteção de barreira, como botas e luvas (LOMAR *et al.*, 1996), são os antibióticos e as vacinas. Embora estes autores acreditem que a vacinação deva ser restrita a profissionais que atuem em áreas de alto risco de contaminação e que os antibióticos devam ser aplicados mais às populações que vivem em alto risco de contágio, não explicando o porquê destas afirmações. Também não sabemos o impacto econômico acarretado para uma vacinação ou prevenção com antibióticos em massa. Para isso, seria necessário um estudo de avaliação econômica.

No tocante às outras intervenções estudadas, sendo a leptospirose uma doença bacteriana, os antibióticos são os fármacos mais indicados para seu tratamento, pois é sabido que reduzem as complicações deste tipo de infecção e até sua mortalidade. Os antibióticos podem ser a forma mais barata de tratamento, mas para afirmarmos isto, deve-se fazer uma análise de custos e de economia para confirmação. No próprio tratamento da leptospirose já estão inclusas outras medidas de caráter clínico, como a hidratação rigorosa e a correção dos distúrbios eletrolíticos (LOMAR *et al.* 1996); os antibióticos são utilizados de maneira empírica.

4.2.5 Desfechos clínicos estudados

Para avaliar a eficácia de qualquer intervenção na prevenção da leptospirose é necessário avaliar os casos confirmados como desfecho clínico primário. Em primeiro lugar, para evitar-se viés de diagnóstico e apenas avaliar se há ou não decréscimo na incidência de leptospirose. Em segundo lugar, é questionável, no caso das vacinas, a relação causa-efeito entre níveis de

anticorpos anti-*Leptospira* e proteção contra a doença (PLESKO, 1966). Para tal, seria necessária uma amostra com maior número de participantes, com 1000 pacientes em cada grupo (sendo o número semelhante, tanto para estudos com antibióticos como para estudos com vacinas), pois a leptospirose é uma zoonose com baixa proporção de infecção (5%).

Para avaliar a eficácia dos antibióticos no tratamento da leptospirose é necessário avaliar a mortalidade como desfecho clínico primário, e para tal seria necessária uma amostra com maior número de participantes, pois a leptospirose é uma zoonose que apresenta baixa letalidade e considerando que a proporção de infecção é baixa (5%). Do total de infectados, 10% podem evoluir para Síndrome de Weil, que é a forma mais letal da doença; e destes, a mortalidade incide em 5% a 15%. Com isto, resta apenas avaliar outras variáveis que podem interferir no curso da doença, tais como: o tempo de internação hospitalar e a incidência de complicações. Para melhor aferição desses dados foram adotados critérios como: tempo de internação hospitalar (sendo o limite da internação hospitalar o limite dos dias de terapia antibiótica), tempo até a melhora do quadro febril e diminuição do poder infectante do hospedeiro (no caso, aferida por isolamento de *Leptospira* em espécimes clínicos). Além disso, para avaliar a segurança dos antibióticos, é necessária a aferição dos efeitos colaterais. Todas estas variáveis são importantes no conjunto para definir se os antibióticos são formas de intervenção que causam mais benefícios do que malefícios.

4.2.6 Localização dos estudos

A localização dos ensaios clínicos obedeceu apenas a uma estratégia de termos utilizados para a busca em bases eletrônicas de dados. Não houve restrição a idiomas ou data para tentar obter todos os ensaios clínicos indexados a partir de 1966. No caso dos trabalhos realizados antes do ano de 1966, foi realizada uma busca por meio de referências dos estudos encontrados na busca eletrônica. Foram também feitas buscas através de cartas aos autores e às companhias farmacêuticas, afim de se obter ensaios clínicos não publicados ou em progresso e, desta maneira, localizar todos os estudos possíveis já realizados no mundo.

4.2.7 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos realizada por dois revisores tinha como critério essencial captar apenas os ensaios clínicos aleatorizados, através da leitura do título do artigo, do resumo e da sua sessão de métodos, de maneira independente. Em vista disso, a probabilidade de ocorrer erros de seleção foi mínima.

4.2.8 Coleta dos dados

Os dados de todos os estudos foram coletados e apenas os dados concernentes ao protocolo desta tese foram analisados, quando possível (ver anexos 6 a 12).

4.2.9 Análise dos dados

Quando possível e apropriada, a metanálise, ou seja, a soma dos dados, foi realizada e optou-se pelos métodos de diferença de risco absoluto para as variáveis dicotômicas e de diferença de médias ponderadas para as variáveis contínuas. Para o cálculo do intervalo de confiança de 95%, o método de efeito randômico foi preferencialmente utilizado para maior rigor dos resultados.

4.3 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Os resultados desta revisão sistemática apontam a doxiciclina como uma forma benéfica de prevenção da leptospirose e são suficientes para definir diretrizes para a prática clínica, mas apenas em situações clínicas que se assemelham a população estudada (soldados que viajam para treinar em áreas endêmicas, com alto risco de infecção). O antibiótico seria a doxiciclina (200 mg por via oral, uma vez por semana, durante a exposição). Qualquer outra recomendação é uma extrapolação que deverá sempre ser regulamentada por consensos e particularizada pela experiência clínica do médico que realiza o tratamento. Deve-se ainda levar em conta, na prevenção com doxiciclina, as contra-indicações, tais como: hipersensibilidade conhecida à droga, mulheres com risco de gravidez e/ou grávidas e crianças (KAPUSNIK-UNER *et al.*, 1995). No caso das vacinas, os mesmos resultados são insuficientes para prover diretrizes para a prática clínica. A pesquisa neste tópico precisa ser priorizada.

Já para tratamento da leptospirose, no que concerne à penicilina e à doxiciclina, os resultados

são insuficientes para prover diretrizes para a prática clínica e pesquisas específicas na área devem ser priorizadas.

Para o tratamento, o antibiótico pode ser a penicilina cristalina na dose de 1.500.000 UI ou de 2.000.000 UI, via intravenosa, a cada seis horas, por cinco (no caso de dose maior) a sete dias (no caso de dose menor). Em se tratando de contra-indicações, deve ser administrada doxiciclina na dose de 100 mg, via oral, a cada doze horas, por sete dias.

No entanto, para a tomada de decisão clínica, os dados da literatura são apenas um aspecto, que somados à experiência clínica, às condições do paciente, aos recursos do local de atendimento e à relação médico-paciente, acabam por definir a conduta final (HAYNES & HAINES, 1998). Assim sendo, o uso de antibióticos para tratamento da leptospirose deve ser ponderado, levando-se em conta todos esses aspectos descritos anteriormente.

Apresentamos na figura 3, um fluxograma baseado nos resultados encontrados para diagnóstico, tratamento e prevenção da leptospirose com antibióticos numa situação clínica hipotética. Nesta situação, os dados mais importantes são fornecidos pela história (através de relato de profissão de risco ou situação para contato com *Leptospiras*, assim como os sintomas como febre, mialgia generalizada, cefaléia, diminuição ou não do volume urinário) e exame físico do indivíduo (constatando-se a mialgia e a presença de icterícia), fundamentais para a condução do caso. Quanto aos exames complementares, o exame sorológico mais adequado seria o teste da microaglutinação (CDC, 1997). Se não for possível realizá-lo, qualquer outro exame sorológico disponível no momento pode ser útil. E mesmo se o teste diagnóstico for negativo, o antibiótico deve ser instituído para o tratamento, não se descuidando da busca de diagnósticos diferenciais. Recomenda-se manter o antibiótico mesmo se o exame laboratorial for negativo também pelo fato do grande risco de haver falsos-negativos.

Recomenda-se utilizar a doxiciclina, por via oral, somente se o paciente for alérgico à penicilina cristalina. Para a prevenção, o uso de doxiciclina deve ser feito (no caso dos pacientes assintomáticos que entraram em contato com a região endêmica); e no caso de contra-indicações ao seu uso, a vacinação poderia ser uma estratégia a ser considerada.

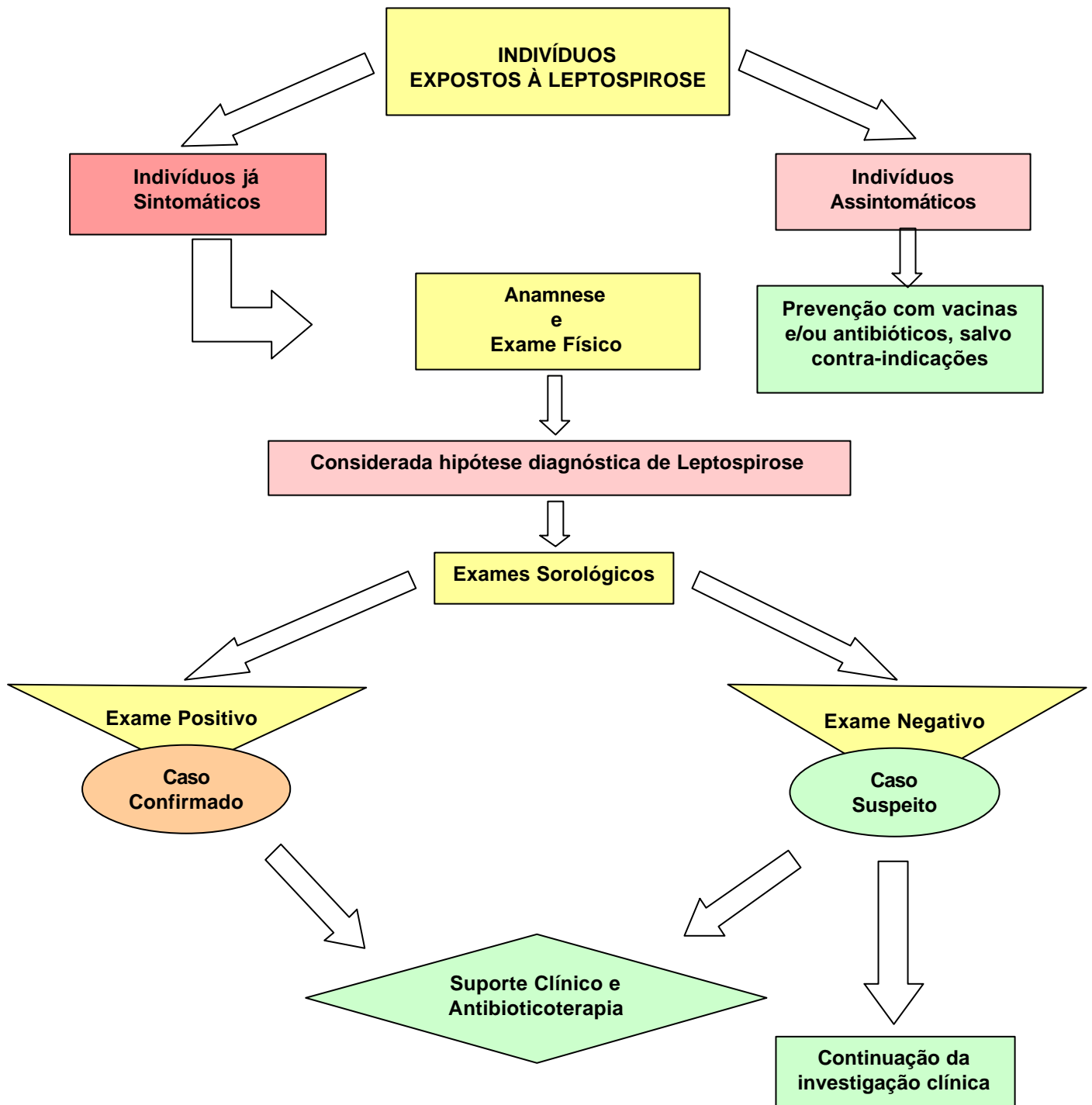
Nesta revisão sistemática, foram abordadas apenas as intervenções para prevenção da leptospirose com antibióticos e com vacinas e para tratamento da leptospirose com antibióticos. O restante das intervenções listadas (quadro 16) apresentam-se desconhecidas.

Quadro 16 - Riscos e benefícios das intervenções para prevenção e tratamento da leptospirose.

Intervenções em leptospirose	
Prevenção	Tratamento
Benéfica <ul style="list-style-type: none"> • Uso de doxiciclina para soldados em treinamento em áreas endêmicas 	Benéfica <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma
Potencialmente benéfica <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma 	Potencialmente benéfica <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma
Deve-se ponderar os riscos e benefícios <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma 	Deve-se ponderar os riscos e benefícios <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma
Efetividade desconhecida <ul style="list-style-type: none"> • Uso de vacinas • Uso da doxiciclina em outras situações clínicas • Uso de outros antibióticos (exceto doxiciclina) em qualquer situação clínica • Uso de barreiras físicas (botas, luvas) 	Efetividade desconhecida <ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos
Potencialmente prejudicial <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma 	Potencialmente prejudicial <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma
Prejudicial ou ineficaz <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma 	Prejudicial ou ineficaz <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma

Legenda: Benéfica = intervenções nas quais a efetividade foi demonstrada por ensaios clínicos; Potencialmente benéfica = intervenções nas quais a efetividade é menos estabelecida do que as intervenções benéficas; Intervenções que se devem ponderar os riscos e benefícios = intervenções nas quais clínicos e pacientes devem ponderar os benefícios e riscos, de acordo com as circunstâncias e prioridades individuais; Efetividade desconhecida = intervenções nas quais atualmente os dados são insuficientes ou de qualidade inadequada; Potencialmente prejudicial = intervenções nas quais a ausência de efetividade é menos estabelecida do que as intervenções prejudiciais ou ineficazes; Prejudicial ou ineficaz = intervenções nas quais a ineficácia ou o prejuízo foi demonstrado por ensaios clínicos.

Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico, tratamento e prevenção da leptospirose



4.4 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA CLÍNICA

Após análise dos ensaios clínicos aleatorizados nesta revisão sistemática, poderíamos propor planos de intenção para realização de dois ensaios clínicos (um para o tratamento da leptospirose com antibióticos e outro para a prevenção da leptospirose com antibióticos ou vacinas). Para o tratamento da leptospirose, o momento oportuno para a realização desses ensaios clínicos já foi perdido, uma vez que o uso de penicilina já está difundido e estabelecido mesmo como uma antiga "tradição" entre a comunidade médica pelo mundo inteiro. O mesmo ocorre para a doxiciclina na prevenção da leptospirose, o ensaio clínico de TAKAFUJI *et al.* (1984) já disseminou sua "utilidade". Por isso, ensaios clínicos para responder às perguntas sobre tratamento da leptospirose deveriam ser feitos com penicilina no grupo controle. Para responder às perguntas sobre prevenção da leptospirose com antibióticos, os ensaios clínicos deveriam ser feitos com doxiciclina no grupo controle. Com isso, seriam evitados problemas de âmbito ético-legal.

Quadro 17 - Plano de intenção para pesquisa a ser realizada no tratamento da leptospirose com antibióticos.

TRATAMENTO DA LEPTOSPIROSE COM ANTIBIÓTICOS, ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PENICILINA G SÓDICA

Plano de intenção

Objetivo. Analisar a eficácia e a segurança clínica do uso de antibióticos comparados com a penicilina G cristalina no tratamento da leptospirose.

Tipo de estudo. Ensaio clínico aleatório multicêntrico, duplo-cego, controlado com penicilina G cristalina, com um seguimento mínimo de três meses.

Local. Serviços de emergência de áreas endêmicas para a leptospirose.

Amostra. Pacientes consecutivos com sintomas clínicos de leptospirose. Diagnóstico: confirmado pelo isolamento da *leptospira* de qualquer espécime clínico ou achados sorológicos que suportem os achados clínicos.

Intervenção. Grupo Controle: tratado por via intravenosa com penicilina G cristalina na dose de 1.500.000 unidades ministradas a cada seis horas ao dia, por sete dias. Grupo Experimental: qualquer antibiótico ministrado por via intravenosa, no mesmo esquema que o grupo controle.

Variáveis a serem estudadas. Taxa de mortalidade (variável primária); tempo de internação hospitalar; internação hospitalar prolongada; tempo de melhora da febre (ambas medidas em dias, como variáveis numéricas); isolamento de *leptospira* na urina, incidência de complicações e efeitos colaterais (ambas medidas como variáveis dicotômicas).

Análise dos dados. O tamanho da amostra foi calculado em 600 ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,1$; $\Delta = 0,50$) pacientes para cada grupo, e ter poder estatístico para detectar uma redução da proporção de mortes de 10% para 5%. A análise por intenção de tratamento será feita por teste do qui-quadrado e diferença do risco absoluto, tendo como nível de significância para o erro de primeira espécie 5%, intervalo de confiança de 95% para as variáveis dicotômicas e utilizando o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Quadro 18 - Plano de intenção para pesquisa a ser realizada na prevenção da leptospirose com antibióticos e vacinas.

PREVENÇÃO DA LEPTOSPIROSE COM ANTIBIÓTICOS E VACINAS, ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM DOXICICLINA

Plano de intenção

Objetivo. Analisar a eficácia e a segurança clínica do uso de antibióticos e vacinas comparados com a doxiciclina e placebo respectivamente na prevenção da leptospirose.

Tipo de estudo. Ensaio clínico aleatório multicêntrico, duplo-cego, controlado com doxiciclina e placebo, com um seguimento mínimo de três meses.

Local. Serviços de ambulatório de áreas endêmicas para a leptospirose.

Amostra. Pacientes consecutivos expostos ao risco de contaminação. Diagnóstico: Achados sorológicos que suportem os achados clínicos.

Intervenção. Grupo Controle: tratado por via oral com doxiciclina na dose de 200 mg ministrada uma vez por semana durante o tempo de exposição e placebo administrado por via parenteral, antes da exposição. Grupo Experimental: qualquer antibiótico ministrado por via oral, no mesmo esquema que o grupo controle ou qualquer vacina administrada por via parenteral, antes da exposição.

Variáveis a serem estudadas. Caso confirmado e efeitos colaterais locais (no caso de inoculação por vacinas) e sistêmicos (variáveis primária e secundária, respectivamente)

Análise dos dados. O tamanho da amostra foi calculado em 1.000 ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,1$; $\Delta = 0,50$) pacientes para cada grupo, e ter poder estatístico para poder detectar uma redução na proporção de casos confirmados de 5% para 2,5%. A análise por intenção de tratamento será feita por teste do qui-quadrado e diferença do risco absoluto, tendo como nível de significância para o risco de primeira espécie 5%, intervalo de confiança de 95% para as variáveis dicotômicas.

5 CONCLUSÕES

Na prevenção da leptospirose com vacinas, não foi possível determinar sua efetividade e segurança.

Na prevenção da leptospirose a doxiciclina é efetiva e segura em soldados que viajam para treinamento em áreas endêmicas. Quanto às outras situações e outros antibióticos, não foi possível determinar sua efetividade e nem sua segurança.

No tratamento da leptospirose, não foi possível determinar a efetividade nem a segurança dos antibióticos, devido à ausência de poder estatístico e à baixa qualidade dos estudos.

6 RESUMO / ABSTRACT

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS COM META-ANÁLISES

Fábio GUIDUGLI

Unidade de Ensaio Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Rua Pedro de Toledo 598, São Paulo - SP. CEP: 04039-001. Fone: (+11)5575-2970. Fax: (+11)5579-0469. E-mail: fabio_guidugli@uol.com.br

Contexto. A leptospirose é uma doença parasitária transmitida por animais (zoonose). A leptospirose grave pode resultar em hospitalização ou mesmo morte em cinco por cento dos casos, se não for tratada. Na prática clínica, penicilina cristalina para tratamento e doxiciclina para prevenção são largamente utilizadas, mas suas efetividade e segurança não estão ainda provadas.

Objetivo. Avaliar a eficácia e a segurança das vacinas e dos antibióticos para a prevenção e dos antibióticos para o tratamento da leptospirose.

Tipo de estudo. Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálises.

Local. Unidade de Ensaio Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Estratégia de busca. As fontes de estudos utilizadas (onde não houve limitações quanto ao idioma, data, ou outras restrições) foram: EMBASE, LILACS, MEDLINE, the SCISEARCH, o Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane, o Registro de Ensaio Controlados do Grupo Hepato-biliar da Colaboração Cochrane, listas de referência e comunicação pessoal.

Critérios para seleção dos estudos. ESTUDOS todos os ensaios clínicos aleatorizados e duplo-cegos nos quais antibióticos e/ou vacinas foram utilizados como prevenção da leptospirose ou nos quais antibióticos foram utilizados como tratamento da leptospirose. PARTICIPANTES pacientes com sinais e sintomas de leptospirose com confirmação laboratorial (para tratamento) e participantes potencialmente expostos à leptospirose, como pessoas que vivem em áreas endêmicas durante as estações chuvosas, profissionais de saúde, ou outros profissionais que trabalham com alto risco de infecção (para prevenção). INTERVENÇÕES qualquer regime terapêutico com vacinas e/ou antibióticos comparados com um grupo controle (placebo, outros antibióticos ou outras vacinas)

Variáveis estudadas. Para tratamento com antibióticos: mortalidade (desfecho primário), tempo de internação hospitalar, tempo para melhora da febre, isolamento de *leptospiras* na urina após o tratamento, incidência de complicações e efeitos colaterais. Para prevenção com vacinas: caso confirmado (desfecho primário), efeitos adversos sistêmicos, efeitos adversos locais, e ausência de soroconversão. Para prevenção com antibióticos: caso confirmado (desfecho primário) e efeitos colaterais.

Resultados. Para tratamento, três ensaios clínicos aleatorizados duplo-cegos foram encontrados e todos foram publicados em língua inglesa. Dois estudos foram realizados na América Central (Barbados e Panamá) e o outro na Oceania (Filipinas). Dois estudos compararam penicilina cristalina com placebo e o outro comparou doxiciclina com placebo. Dos 150 pacientes estudados nos três ensaios, 75 foram tratados com antibióticos e 75 foram tratados com placebo. Dos 75 pacientes, 61 (80%) foram tratados com penicilina cristalina e 14 (20%) foram tratados com doxiciclina. Nessa comparação antibióticos versus placebo, a mortalidade foi de 1% (1/75) no grupo experimental (antibióticos) versus 4% (3/75) no grupo controle (placebo), com redução do risco absoluto (modelo randômico) de -3%, variando de -7% a 4%. Para prevenção com vacinas, dois ensaios clínicos aleatorizados duplo-cegos foram encontrados e apenas um foi publicado na língua inglesa. Um estudo foi realizado na Ásia (Israel) e o outro na América Central (Cuba), ambos compararam vacinas com placebo. Dos 176 indivíduos estudados (dois estudos), 91 receberam vacina e 85 receberam placebo. Nesta comparação, os autores não estimaram casos confirmados. Para prevenção com antibióticos, dois ensaios clínicos aleatorizados duplo-cegos foram encontrados e todos foram publicados em língua inglesa. Um estudo foi realizado na América Central (Panamá) e o outro na América do Sul (Brasil), ambos compararam doxiciclina com placebo. Dos 1.022 pacientes estudados (dois estudos), 509 foram tratados com antibióticos (doxiciclina) e 513 receberam placebo. Nesta comparação antibióticos versus placebo, a infecção foi de 0,6% (3/509) no grupo experimental (antibióticos) versus 5% (23/513) no grupo controle (placebo), com redução do risco absoluto (modelo randômico) de -4,1%, variando de -6% a -2% e número necessário para tratamento de 24, com intervalo de confiança de 95% variando de 17 a 43.

Conclusão. Para tratamento da leptospirose, não foi possível detectar a efetividade e segurança do uso de antibióticos, devido à ausência de poder estatístico e qualidade dos estudos. Para prevenção da leptospirose, não foi possível comprovar a efetividade e segurança do uso de vacinas. Para prevenção da leptospirose com antibióticos, a doxiciclina é efetiva e segura soldados que viajam para treinamento em áreas endêmicas com alto risco de infecção. Em outras situações clínicas, não foi possível detectar sua efetividade nem sua segurança.

DESCRITORES. Leptospirose. Vacinas. Antibióticos. Metanálise.

PREVENTING AND TREATING LEPTOSPIROSIS: SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS WITH META-ANALYSIS

Fábio GUIDUGLI

Unidade de Ensaios Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Rua Pedro de Toledo 598, São Paulo - SP. CEP: 04039-001. Fone: (+11)5575-2970. Fax: (+11)5579-0469. E-mail: fabio_guidugli@uol.com.br

Context. Leptospirosis is a parasitic disease transmitted by animals (zoonosis). Severe leptospirosis may result in hospitalization or even death in five percent of cases, if it is not treated. In clinical practice, sodium penicillin for treatment and doxycycline for prevention are widely used, even if their effectiveness and safety were not proven yet.

Objective. To evaluate efficacy and safety of antibiotics and vaccines for preventing and the efficacy and safety of antibiotics for treating leptospirosis.

Type of study. Systematic review of randomised clinical trials with met-analysis.

Setting. Clinical Trials and Meta-analysis Unit of Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Search strategy. The sources of studies used (without limitations concerning language, date, or other restrictions) were: EMBASE, LILACS, MEDLINE, the SCISEARCH, the Cochrane Controlled Trials Register, the Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, checking references list, and personal communication to the authors.

Selection Criteria. STUDIES all randomised double-blind clinical trials in which antibiotics were used as treatment and antibiotics or vaccines were used as prophylactic regimen for leptospirosis. PARTICIPANTS patients with signals and symptoms of leptospirosis supported by laboratorial findings (for treatment) and participants potentially exposed to leptospirosis such as people in endemic areas during raining season, health professionals, and other professionals which work at high risk of infection. INTERVENTIONS any antibiotic or vaccine regimen compared with a control group (placebo, vaccine or another antibiotic regimen).

Outcome measures. For treatment: mortality (primary outcome), time of hospital stay, fever clearance time, spirochetal isolation from urine after treatment, incidence of complications, and adverse events. For prevention: infection (primary outcome), systemic adverse events, local adverse events, and no-seroconversion.

Results. For treatment: three randomised controlled double-blind trials were found and they were published in English language. Two studies were located in Central America (Panama and Barbados), and the other was located in Oceania (Phillipines). Two studies compared penicillin with placebo and the other compared doxycycline with placebo. Of the 150 patients enrolled (three trials), 75 were treated with antibiotics and 75 received placebo. Of the 75 patients who received antibiotics, 61 (80%) were treated with penicillin, and fourteen patients (20%) were treated with doxycycline. The patients assigned to antibiotics group compared with the ones assigned to placebo group showed: mortality: 1% (1/75) versus 4% (3/75); risk difference (random model) -3%, 95% confidence interval -7% to 4%. For prevention with vaccines: two randomised controlled double-blind trials were found and only one was published in English language. One study was located in Asia (Israel) and the other was located in Central America (Cuba). Both of them compared vaccines with placebo. Of the 176 patients enrolled (two trials), 91 received vaccines and 85 received placebo. In this comparison, the authors did not estimate confirmed cases. For prevention with antibiotics: two randomised controlled double-blind trials were found and they were published in English language. One study was located in Central America (Panama), and the other was located in South America (Brazil). Both of them compared only doxycycline with placebo for preventing leptospirosis. Of the 1022 patients enrolled (two trials), 509 were treated with antibiotics (doxycycline), and 513 received placebo. The patients assigned to antibiotics group compared with the ones assigned to placebo group showed: Infection: 0.6% (3/509) versus 5% (23/513); risk difference (random model) -4.1%, 95% confidence interval -6% to -2%; number needed to treat 24, 95% confidence interval 17 to 43.

Conclusion. For leptospirosis treatment, it was not possible to determine effectiveness and safety of antibiotics use, because of absence of statistical power and low quality of clinical trials. For leptospirosis prevention, doxycycline may be used safely in only one particular clinical situation (soldiers which travel for training in endemic areas of high risk of infection). For other clinical situations, leptospirosis prevention with antibiotics effectiveness was not proven yet. For leptospirosis prevention, it was not possible to determine effectiveness and safety of vaccines and other antibiotics.

HEADINGS. Leptospirosis. Vaccines. Antibiotics. Meta-analysis.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAO XH. [The effect of leptospiral outer envelope vaccine. IV. A study among a small population]. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1984 Aug;5(4):212-5. [Chinês].
- BROOM JC, NORRIS TSTM. Failure of prophylactic oral penicillin to inhibit a human laboratory case of leptospirosis. *Lancet* 1957 April 6:721-2.
- BULMER E. Weil's disease in Normandy: its treatment with penicillin. *Br Med J* 1945 Jan 27:113-4.
- BUNNAG D, JAROONVESAMA N, HARINASUTA T. A clinical study of leptospirosis: a comparison of jaundiced and non-jaundiced cases. *J Med Assoc Thailand* 1965;48:231-45.
- CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *São Paulo Med J / Rev Paul Med* 1997;115(3):1423-6.
- CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for LILACS (Update). *São Paulo Med J / Rev Paul Med* 1999;117(1):47-9.
- [CDC] UNITED STATES OF AMERICA. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Leptospirosis: case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46(RR-10):49.
- [CDC] UNITED STATES OF AMERICA. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Disease Information: Leptospirosis. Disponível em: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_t.htm. Última atualização: 31 de março de 2000.
- CHALMERS I, DICKERSIN K, CHALMERS TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *Br Med J* 1992;305:786-8.
- CHEN T. [Development and present status of a leptospiral vaccine and the technology of vaccine production in China]. *Nippon Saikingaku Zasshi* 1985 Jul;40(4):755-62. [Japonês].
- CLARKE M, OXMAN AD, EDITORS. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
- CLASE G, JUANA E, PAULINO B, ROSA M, PÉREZ M, JOSÉ A, SÁNCHEZ P, ANGELA B, SAINTCLAIR C, JUAN A, ALCÁNTARA LM. Sintomatología y epidemiología de la leptospirosis en pacientes hospitalizados. *Rev Med Domin* 1994;55(2):99-101.
- [DATASUS] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). Sistema de Informação Hospitalar, 1998. Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br>
- DEEKS J. Statistical methods programmed in Meta View Version 4. Cochrane Collaboration, December 1999. Disponível em: URL: <http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/software/statisticalmethods.pdf>

- DICKERSIN K, SCHERER R, LEFEBVRE C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *Br Med J* 1994;309(6964):1286-91.
- DOHERTY RL. A clinical study of leptospirosis in North Queensland. *Aust Ann Med* 1955;4:53-63.
- EDWARDS CN, NICHOLSON GD, HASSEL TA, EVERARD CO, CALLENDER J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J* 1990;39(1):27-34.
- EDWARDS CN, NICHOLSON GD, HASSEL TA, EVERARD COR, CALLENDER J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39(4):388-90.
- EDWARDS GA, DOMM BM. Human leptospirosis. *Medicine* 1960;39:117-56.
- EGGER M, SMITH GD, SCHNEIDER M, MINDER C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997;315:629-34.
- FAIRBURN AC, SEMPLE SJG. Chloramphenicol and penicillin in the treatment of leptospirosis among British troops in Malaya. *Lancet* 1956;1:13-6.
- FARRAR WE. *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennet JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone;1990:1813-6.
- FEIGIN RD, ANDERSON DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975;5(4):413-67.
- GILKS CF, LAMBERT HP, BROUGHTON ES, BAKER CC. Failure of penicillin prophylaxis in laboratory acquired leptospirosis. *Postgrad Med J* 1988;64(749):236-8.
- GLUUD C, JØRGENSEN T, KORETZ DL, MORABITO A, PAGLIARO L, POYNARD T, SUTTON R, editors. Hepato-Biliary Group's Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1999. Issue 1.
- GONÇALVES AJR, CUNHA RQ, SEABRA JJ, PASSONI LFC, TAKAHASHI C, SOUZA DS, CASTRO AMM, MATOS A. Leptospire: reflexões sobre o espectro grave. *Arq Bras Med* 1989;63(6):453-9.
- GONSALEZ CR, CASSEB J, MONTEIRO FGV, PAULA-NETO JB, FERNANDEZ RB, SILVA MV, CAMARGO ED, MAIRINQUE JMP, TAVARES LC. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40(1):59-61.
- GUIDUGLI F, CASTRO AA, ATALLAH AN. Systematic review on leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42(1):47-9.
- GUYATT GH, COOK DJ, SACKETT DL, ECKMAN M, PAUKER S. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 1998;114(5 suppl):441S-4S.
- HALL HE, HIGHTOWER JA, RIVERA RD, BYRNE RJ, SMADEL JE, WOODWARD TE. Evaluation of antibiotic therapy in human leptospirosis. *Ann Intern Med* 1951;35:981-98.

- HAYNES B, HAINES A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *Br Med J* 1998;317(7153):273-6.
- IAGOVKIN EA, KOSTINA NI, VACHAEV BF, ROMANTSOVA TP, KONDRATENKO VF, BUNIN IE, GOL'DENSHTAIN ZA, ANAN'INA IUV. [The improvement of immunobiological preparations against leptospirosis. An experimental study of a new concentrated purified vaccine against icterohemorrhagic leptospirosis for human immunization]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1990 Feb;(2):47-51. [Russo].
- IDO Y. The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent in Weil's disease (*spirochaetosis icterohaemorrhagica*). *J Exp Med* 1917;26,341-53.
- INADA R, IDO Y, HOKI R, KANEKO R, ITO H. The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (*Spirochaetosis icterohaemorrhagica*). *J Exp Med* 1916;23,377-402.
- JADAD AR, MOORE A, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS JM, GAVAGHAN DJ, MCQUAY HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- KASPUSNIK-UNER JE, SANDE ME, CHAMBERS HF. Antimicrobial Agents (continuação). Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill: Goodman & Gilman's; 1995:1123-54.
- KOCEN RS. Leptospirosis: a comparison of symptomatic and penicillin therapy. *Br Med J* 1962;1:1181-3.
- KRICK WK. Prophylaxis against leptospirosis with doxycycline. *N Engl J Med* 1984;311(1):54.
- LOMAR AV, VERONESI R, BRITO T, DIAMENT D. Leptospirases. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. *Tratado de infectologia*. Nona edição. São Paulo: Atheneu; 1996:987-1003.
- MACKAY-DICK J, ROBINSON JF. Penicillin in the treatment of 84 cases of leptospirosis in Malaya. *J R Army Med Corps* 1957;103:186-197.
- MANDELL GL, PETRI WA JR. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill: Goodman & Gilman's; 1995:1073-1102.
- MASCARENHAS LFC, SILVA JUNIOR LFRF, GONÇALVES AJR, MORINIGO FC, MENEZES OA. Leptospirase na gestação. *J Bras Med* 1986;51(2):29-30.
- MCCLAIN JBL, BALLOU WR, HARRISON SM, STEINWEG DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984;100(5):696-8.
- MEDINA JFR, CONCHA F, RETO V, PICHILINGUE O, HIGUCHI E. Leptospirosis en pediatria: a proposito de dos casos y revision de la literatura. *Diagnostico* 1990;26(3-4):62-4.

- MELO PTA. Leptospirose: nova proposta terapêutica. *Arq Bras Med* 1987;61(6):375-8.
- MOHER D, COOK DJ, EASTWOOD S, OLKIN I, RENNIE D, STROUP DF FOR THE QUOROM GROUP. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354(9193):1896-1900.
- MOHER D, PHAM B, JONES A, COOK DJ, JADAD AR, MOHER M, TUGWELL P, KLASSEN TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-613.
- MU GY, LU Y, ZHANG HL, CAO ZL, DAI BM, WANG XX, CHENG SQ. [A study on the therapy of leptospirosis with gentamycin]. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1987;18(1):82-5. [Chinês].
- MULROW CD. Rationale for systematic reviews. *Br Med J* 1994;309(6954):597-99.
- MÜNNICH D, LAKATOS M. Treatment of human leptospira infections with semicillin (ampicillin) or with amoxil (amoxycillin). *Chemotherapy* 1976;22(6):372-380.
- MÜNNICH D, LAKATOS M. Treatment of leptospirosis with semicillin. *Ther Hung* 1972;20(4):152-55.
- [NHS] NATIONAL HEALTH SERVICE, CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. University of York. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD Guidelines for Those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report, Number 4, January 1996. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>
- [OMS] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID - 10: CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE. 6ª edição. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1998:124.
- RUSSEL RW. Treatment of leptospirosis with oxytetracycline. *Lancet* 1958;2:1143-5.
- SHISHKINA ZS, BARYSHEV PM, CHERNUKHA YG, KOKOVIN IL. Formation of antibodies and immunoglobulins of various classes in persons vaccinated with warn antileptospirosis polyvalent vaccine. *Zentralbl Bakteriol* 1976 Nov;236(2-3):344-53.
- SÁNCHEZ RM, FUENTES AMO, SIERRA AP, GIL AB, GONZÁLEZ MD, SUÁREZ MB, CAPOTE RM, PÉREZ AR, GONZÁLEZ GS, CHÁVEZ AUL. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna cubana contra la leptospirosis humana. *Rev Cub Med Trop* 1998;50(2):159-66.
- TAKAFUJI ET, KIRKPATRICK JW, MILLER RN, KARWACKI JJ, KELLEY PW, GRAY MR, MC NEILL KM, TIMBOE HL, KANE RE, SANCHEZ JL. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984;310(8):497-500.
- TIRIBA AC, SCHMAL MR, WEY SB, IRINO K, SCHLODTMANN AG. Concurrent icterohaemorrhagic leptospirosis and septicemic salmonellosis acquired during urban disaster. *Rev Hosp São Paulo Esc Paul Med* 1989;1(4):200-2.

TORTEN M, SHENBERG E, GERICHTER CB, NEUMAN P, KLINGBERG MA. A new leptospiral vaccine for use in man. II. Clinical and serologic evaluation of a field trial with volunteers. *J Infect Dis* 1973;128(5):647-51.

WATT G, PADRE LP, TUAZON ML, CALUBAQUIB C, SANTIAGO E, RANOA CP, LAUGHLIN LW. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988;1(8583):433-5.

WEIL A. Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit [A strange acute infection with splenomegaly, icterus and nephritis]. *Disch Arch klin Med* 1886;39,209-32. [Alemão]

8 FONTES CONSULTADAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Índice de publicações: NBR-124. Rio de Janeiro: ABNT; 1971.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Referências bibliográficas: NBR-6023. Rio de Janeiro: ABNT; 1989.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Resumos: NBR-6028. Rio de Janeiro: ABNT; 1980.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Sumário: NBR-6027. Rio de Janeiro: ABNT; 1980.
- DAY RD. How to write and publish a scientific paper. 4th edition. Phoenix: Onyx Press; 1994.
- FERREIRA ABH. Novo dicionário da língua portuguesa. 2ª edição. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1986.
- GOLDENBERG S. Orientação normativa para elaboração de tese. Acta Cir Bras 1993;8(1):1-24.
- GOLDENBERG S. Referências bibliográficas: manual adotado pelo Curso de Pós-graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Brasiliana; 1990.
- HUTH EJ. How to write and publish papers in the medical sciences. Philadelphia: ISI Press; 1982.
- HAYNES RB, MULROW CD, HUTH EJ, ALTMAN DG, GARDNER MJ. More informative abstracts revised. Ann Intern Med 1990;113(1):69-76.
- HERANI MLG. Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo: Bireme; 1990.
- INTERNATIONAL ANATOMICAL NOMENCLATURE COMMITTEE. Nomina Anatomica. 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126(1):36-47.
- INTERNATIONAL SERIALS DATA SYSTEMS, INTERNATIONAL ORGANIZATION STANDARZATION. Liste d'abréviations de mots des titres de publications em série: conforme à ISO 4-1994 / List of serial title word abbreviations: in accordance with ISO 4-1984. Paris ISDS/ISSO, 1985.
- LOCCHI, R. Normas gerais para investigação e a publicação científica em medicina: quadro sinóptico de preleções. Rev Hosp N Senhora Aparecida (São Paulo) 1950;III(2):106-111.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALÚD. Las unidades SI para las profesiones de la salud. Ginebra: OMS; 1980.

RAMÓN Y CAJAL S. Regras e conselhos sobre a investigação científica. 3ª edição. São Paulo: TA Queiroz, Ed. Univ. S. Paulo; 1979.

SOLOMON DV. Como fazer uma monografia. 3ª edição. São Paulo: Martins Fontes; 1994.

STYLE MANUAL COMMITTEE, COUNCIL OF BIOLOGICAL EDITORS. Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

VIEIRA RM. A composição de um trabalho científico: monografia e tese. São Paulo: CAPE-EPM; 1990.

WEBSTER'S ENCYCLOPEDIA UNABRIDGED DICTIONARY OF ENGLISH LANGUAGE. New York: Random House; 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO editorial style manual. Geneva: WHO; 1993.

ANEXOS

Anexo 1 - Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Tipos de estudos

- O tratamento foi alocado aleatoriamente?

Sim
Não
Indeterminado

Tipos de participantes

- Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

Sim
Não
Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

Tipos de intervenções

- A intervenção é claramente definida?

Sim
Não
Indeterminado

- Quais são os grupos de comparações?

Grupo Experimental	Grupo Controle

Geração do sigilo da alocação

Categoria	Geração do sigilo da alocação
	Categoria A: significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado <i>on-line</i> ; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização.
	Categoria B: significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
	Categoria C: significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita).
	Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Anexo 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Geração do sigilo da alocação: A: Adequado B: Indeterminado C: Inadequado D: Não utilizado

Títulos do RevMan	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo da geração da seqüência de tratamento: Processo de sigilo da alocação: Duração do período de seguimento pós-intervenção: Avaliação cega dos desfechos clínicos primários: Medida dos desfechos clínicos primários: Proteção contra contaminação: Local do estudo: Unidade de aleatorização: Cálculo do poder estatístico: Representatividade da amostra: Avaliação pela escala de Jadad:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Número de participantes aleatorizados: Idade: Sexo: Gravidade da doença: Tipo de doença:
Intervenções	Tratamento: Antibiótico: Vacina: Via de administração: Dose: Posologia: Controle: Antibiótico: Vacina: Placebo: Via de administração: Dose: Posologia: Duração:
Desfechos	Quais são : Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesses dos autores:

Anexo 3 - Formulário de coleta de dados das variáveis estudadas

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observados	Total	Observados	Total

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental			Grupo controle		
		N	Média	DP	N	Média	DP

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

Anexo 4 - Formulário para avaliação da qualidade dos estudos.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

A qualidade do estudo foi avaliada pela observação de uma série de componentes de qualidade. Nós sugerimos a utilização o seguinte protocolo:

- (i) Responder as seguintes questões para cada estudo incluído para a revisão.
- (ii) Se você tiver um co-revisor, faça sua avaliação independentemente, comparando seus achados e chegando a um consenso sobre a qualidade de cada estudo. Relate os resultados de sua avaliação independente na revisão.
- (iii) Contate os autores dos estudos para esclarecimentos se alguma questão for respondida como "Indeterminado(a)".

Viés de performance

- Os participantes estavam a par do que estavam recebendo?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão
- As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Viés de detecção

- As pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Viés de seguimento

- As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão
- Houve análise de "intenção-de-tratamento"?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Os seguintes passos estão atualmente sob discussão e não estão embasados em evidências:

- (i) Classifique os estudo de acordo com a seguinte graduação:
 - A: *Baixo risco de viés* - Sim como resposta para todas as questões
 - B: *Moderado risco de viés* - Não como resposta para para uma das questões
 - C: *Alto risco de viés* - Não como resposta para duas ou mais questões
- (ii) Considerar a realização de uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito ao se incluir ou excluir qualquer estudos classificados como 'B: *Moderado risco de viés*' ou 'C: *Alto risco de viés*' numa estimativa de efeitos.

Anexo 5 - Revisão sistemática de revisões sistemáticas em leptospirose (GUIDUGLI *et al.*, 2000).

BRIEF COMMUNICATION

SYSTEMATIC REVIEWS ON LEPTOSPIROSIS

Fabio GUIDUGLI (1), Aldemar Araujo CASTRO (2) & Álvaro Nagib ATALLAH (3)

KEYWORDS: Leptospirosis, Treatment, Prevention, Systematic review, meta-analysis

1) Introduction

Leptospirosis (International Code of Diseases: 07.079.0) is a worldwide zoonosis that is transmitted by rats, cats, dogs, and other animals to humans. In many countries (like USA, Italy, and other European countries), it is an occupational disease. It is endemic in Brazil and the incidence is highest during in the summer between January and April, when heavy rains and floods occur in urban areas. The Brazilian government officially reported 2,634 new cases (range 2,396 to 4,138 cases) per year of the disease that were admitted to hospitals, and the mortality was 348 deaths (range 265 to 425 deaths) per year, during the period of 1990-95, remaining steady.¹

This acute infectious disease caused by a spirocheta of the leptospira gender is characterised by severe vasculitis. It affects any age, 75% of the infected are males and incubation period varies from 2 to 20 days. The most severe form of leptospirosis starts with jaundice, azotaemia, haemorrhages, anemia, consciousness disturbances, continous fever, renal failure, and thrombocytopenia.

For prevention of this acute disease, the drug of choice is considered to be doxycycline, during the period of exposure.² In the other hand, prevention can be made by vaccination. The drug of choice for treatment of leptospirosis is considered to be sodium penicillin, the alternative drugs are ampicillin, doxycycline, tetracycline and amoxycillin.²

Systematic reviews of research evidence are invariable scientific activities. Systematic review efficiently integrate existing information and provide data for rational decision making, and establish whether scientific finding are consistent and can be generalised across populations, settings, and treatment variations, on whether findings vary significantly by particular subjects.³

The aim of this systematic review is to find the existing clinical evidence (systematic reviews of randomized controlled trials) in interventions on leptospirosis. The objective is to evaluate the effectiveness and safety of any intervention on leptospirosis through systematic reviews of randomized controlled trials.

2) Methods

2.1) Design: Systematic review of systematic review of RCTs.

2.2) Setting: Clinical Trials and Meta-Analysis Unit, Federal University of São Paulo, Brazil.

2.3) Sources of studies: The sources of studies used (where there were no limitations concerning language, date, or other restrictions) were: EMBASE, LILACS, MEDLINE, the Cochrane Controlled Clinical Trials Database, The Cochrane Hepato-Biliary Group Randomised Controlled Trials register, checking references list, and personal communication to the authors. The Cochrane Hepato-Biliary Group Randomised Controlled Trials register⁴ is a result of an international effort to searched for any trial or reference to a relevant trial (published, in-press, or in progress), through handsearching, eletronic searching, and letters to pharmacological companies.

2.4) Study selection: Type of Study: All systematic reviews of Randomized Controlled Trials. Participants: patients with clinical and/or laboratorial diagnosis of leptospirosis, and subjects potentially exposed to leptospirosis as defined by the authors Interventions: with any intervention on leptospirosis (as antibiotics or vaccines for prevention or treatment).

2.5) Locating and selecting studies: Two reviewers (FG, AAC) independently selected the systematic reviews of RCTs which were

included in the review. Disagreements were resolved at a consensus meeting.

2.6) Critical appraisal of studies: The methodological quality of each systematic review of RCTs were assessed by the same two reviewers. **Details of the study valid?** 1. Did the overview address a focused clinical question? 2. Were the criteria used to select articles for inclusion appropriate? 3. Is it unlikely that important, relevant studies were missed? 4. Was the validity of the included studies appraised? 5. Were assessments of studies reproducible? 6. Were the results similar from study to study? **What are the results?** 1. What are the overall results of the review? 2. How precise were the results?

2.7) Collecting data: The assessment was independently made by the reviewers and cross-checked. The studies external validity was assessed by analysis of: STUDIES: inclusion criteria, exclusion criteria, category of disease (Weil disease or anicteric leptospirosis), type of intervention (treatment or prevention), type of prevention regimen (Antibiotics or vaccines), age, male and female, duration of follow-up, location of study, and presence of other illnesses. The calculation of the sample size and the sample representativity will also appraised; INTERVENTIONS: besides the types of interventions described above; OUTCOMES: data from the studies published twice or more were extracted from the one offering the best description of after consultation with the authors.

3) Results

163 studies were located using the search strategy described above, at the electronic databases above. Only 2 hits were selected, which are protocols of systematic reviews of Cochrane Collaboration, and not full reviews. One of the protocols evaluates antibiotics for treatment,⁵ and the other evaluates antibiotics for prevention of leptospirosis.⁶

4) Discussion

With the searching method that we used for this review, we could not find any systematic literature reviews on interventions for leptospirosis. If we could do so, systematic reviews including meta-analyses are invaluable scientific activities. The rationale for such reviews is well established.³ It synthesizes an unmanageable amount of information and, efficiently integrates existing information and provide data for rational decision making for health care providers, policy makers, and customers. Systematic reviews establish whether scientific findings are consistent and can be generalised across populations, settings, and treatment variations, or whether findings vary significantly by particular subsets. Meta-analyses is the statistical method on which systematic reviews can increase power and precision of estimates of treatment effects and exposure risks. Finally, explicit methods used in systematic reviews limit bias and, hopefully, will improve reliability and accuracy of conclusions.³ When the protocols⁵⁻⁶ turn into complete reviews, it can be a state-of-art on antibiotics for leptospirosis, and it will be the beginning for the struggle for evidences in others interventions on leptospirosis, like vaccines (for prevention).

5) Conclusions

There were not complete systematic reviews on interventions for leptospirosis. Any interventions for leptospirosis, such as prevention and treatment remain unclear for guidelines and practice.

Search strategy for systematic reviews. Adapted for LILACS (31th Edition, 1998)

Step	hits			
	MEDLINE (1966-1998)	LILACS 31 st edition 1998.	The Cochrane Library Issue 1, 1999.	EMBASE (1980-1999)
1. Pt meta-analysis OR Tw meta-anal\$ OR Tw metaanal\$ OR Tw metaanal\$ OR Tw metanal\$	5,361	10	not used	10,637
2. Tw medline OR Tw system\$	631,441	11,405	not used	not used
3. Tw leptospir\$ OR Explode Mh leptospirosis	4,413	272	15	1479
4. (1 OR 2) AND 3	140	8	15	0

References

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde (SUS). Sistema de Informação Hospitalar, 1998. Available from: URL: <http://www.datasus.gov.br>

FARRAR, W.E.- *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell, G.L.; Douglas Jr., R.G.; Bennet, J.E.; eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3. ed. New York, Churchill Livingstone, 1990; p.1813-1816.

MULROW, C.D.- Rationale for systematic reviews. Brit. Med. J. 309(6954):597-599, 1994.

GLUUD, C.; Jørgensen, T.; Koretz, D.L.; *et al.*, eds. Hepato-Biliary Group's Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford, Update Software, 1999. Issue 1. Updated quarterly.

GUIDUGLI, F.; Castro, A.A. & Atallah, A.N.- Antibiotics for treating leptospirosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford, Update Software, 1999. Issue 1.

GUIDUGLI, F.; Castro, A.A. & Atallah, A.N.- Antibiotics for preventing leptospirosis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford, Update Software, 1999. Issue 1.

Support of Federal University of São Paulo, Brazil. Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

- (1) Master student, Clinical Trial and Meta-Analysis Unit and Internal Division Federal University of São Paulo, SP, Brazil.
- (2) PhD student, Federal University of São Paulo, SP, Brazil.
- (3) Professor, Internal Medicine Division, Federal University of São Paulo, SP, Brazil.

Anexo 6 - Característica do estudo incluído - GONSALEZ *et al.* (1998)**MÉTODO:**

- a) Objetivo: determinar a utilidade da doxiciclina ao conferir proteção contra a leptospirose numa área endêmica em São Paulo, Brasil após exposição de alto risco de contaminação.
- b) Aleatorização: B
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: não descrita.
 - b2) Processo do sigilo da alocação: não descrita.
- c) Mascaramento: não descrito.
- d) Exclusão/Perdas: nenhuma.
- f) Duração do seguimento: 45 dias.
- g) Escala de Jadad: 1 ponto.

PARTICIPANTES: a) **Critérios para inclusão:** voluntários com idade acima de 18 anos de uma pequena comunidade com alto risco para inundações sem uso de antibióticos antes e durante o estudo. b) **Critérios para exclusão:** indivíduos que apresentavam histórico pessoal de alergia à tetraciclina e/ou com alto risco de exposição para leptospirose nos últimos seis meses. c) **Critérios de diagnóstico:** i) caso confirmado: quando um participante apresentasse pelo menos três dos seguintes sintomas de febre, calafrios, mialgia, náusea, dor abdominal, vômitos, cefaléia, conjuntivite e rigidez de nuca após o período de exposição à inundação e demonstração de anticorpos contra *Leptospira* tipo IgM; ii) caso suspeito: quando um participante apresentasse três dos sintomas descritos anteriormente, mas com ausência de anticorpos contra *Leptospira* do tipo IgM; iii) caso assintomático: quando um participante apresentasse apenas presença de anticorpos contra *Leptospira* do tipo IgM. d) **Número de participantes:** 82 indivíduos. e) **Idade:** 18 a 74 anos, com média de 39 anos. f) **Sexo:** 41,4% (34/82) eram do sexo masculino e 58,6% (48/82) eram do sexo feminino. g) **Duração do estudo:** não descrita. h) **Local do estudo:** Distrito do Cabuçu, São Paulo, Brasil.

INTERVENÇÃO: prevenção da leptospirose com doxiciclina.

- a) Grupo experimental: (n=40), hclato de doxiciclina 200 mg, por via oral, em dose única.
- b) Grupo controle: (n=42), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: presença de casos confirmados, presença de casos suspeitos e presença de casos assintomáticos.

Anexo 7 - Característica do estudo incluído - TAKAFUJI *et al.* (1984)**MÉTODO:**

- a) Objetivo: determinar a eficácia da doxiciclina na prevenção da leptospirose.
- b) Aleatorização: A
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: uma lista codificada gerada por computador com distribuição para o fármaco e para o placebo, formando blocos de seis.
 - b2) Processo do sigilo da alocação: utilizando placebo, designado aleatoriamente por computador.
- c) Mascaramento: placebo em cápsula idênticas em aparência ao fármaco foram obtidas através do mesmo laboratório que produziu e distribuiu o fármaco.
- d) Exclusão/Perdas: 10% (107/1047 soldados) foram excluídos após a aleatorização porque esses soldados receberam outros antibióticos devido a outros problemas médicos não relatados durante o treinamento. Não houve perdas.
- e) Duração do seguimento: quatro semanas.
- f) Escala de Jadad: 5 pontos.

PARTICIPANTES: a) **Critério para inclusão:** soldados voluntários que participaram do treinamento na selva. b) **Critérios para exclusão:** soldados com antecedentes históricos pessoais de alergia a tetraciclina e/ou que estavam recebendo outros antibióticos no início do estudo. c) **Critérios de diagnóstico:** i) caso confirmado: quando um soldado apresentasse os seguintes sintomas de febre, calafrios, mialgia, náusea, dor abdominal, vômitos, ou cefaléia acompanhado de rigidez de nuca confirmados pelo aumento de pelo menos quatro vezes a sororconversão para um sorotipo de *Leptospira* no teste de microaglutinação e/ou cultura de espécimes clínicos positiva para *Leptospira*, durante o período de treinamento ou no período de três semanas após. d) **Número de participantes:** 940 soldados. e) **Idade:** não descrita. f) **Sexo:** 100% (940/940) eram do sexo masculino. g) **Duração do estudo:** 22 de outubro a 12 de novembro de 1982 e 28 de novembro a 16 de dezembro de 1982. h) **Local do estudo:** Centro de Treinamento de Operações na Selva, Panamá.

INTERVENÇÃO: prevenção da leptospirose com doxiciclina.

- a) Grupo experimental: (n=469), hidrato de doxiciclina 200 mg, por via oral, em dose única semanal, durante o período de exposição (três semanas).
- b) Grupo controle: (n=471), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: presença de casos confirmados e efeitos colaterais da terapia.

Anexo 8 - Característica do estudo incluído - EDWARDS *et al.* (1988)

MÉTODO:

- a) Objetivo: determinar a eficácia da penicilina no tratamento da leptospirose icterica (Síndrome de Weil).
- b) Aleatorização: B
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: não descrita
 - b2) Processo do sigilo da alocação: não descrita
- c) Mascaramento: o placebo foi bem definido, mas não há descrição se os frascos de placebo e de penicilina eram ou não idênticos ou da pessoa que realizou o mascaramento.
- d) Exclusão/Perdas: nenhuma
- e) Duração do seguimento: um ano.
- f) Escala de Jadad: 1 ponto.

PARTICIPANTES: a) **Crítérios para inclusão:** todos os pacientes ictericos admitidos ao hospital com história e exame físico compatíveis com leptospirose. b) **Crítérios para exclusão:** pacientes que não apresentaram o diagnóstico de leptospirose confirmado pelos critérios laboratoriais. c) **Crítérios de diagnóstico:** i) critério clínico: o único sintoma descrito era icterícia. Os outros sintomas não foram descritos, mas foi relatados serem compatíveis com leptospirose. ii) critérios laboratoriais: eram utilizados um ou mais dos seguintes critérios laboratoriais: um aumento de quatro vezes no título ou uma titulação inicial maior ou igual a 1:1.600 no teste de microglutinação com padrão de reatividade múltipla, uma titulação de 1:80 de anticorpos contra *Leptospira* no teste de imunofluorescência (ELISA), um título de 4+ de antígeno Patoc I no teste de macroaglutinação modificado por Coghlan e/ou culturas de espécimes clínicos positivas para *Leptospira*. d) **Número de participantes:** 79 indivíduos. e) **Idade:** no grupo controle, a média foi de 40 anos (desvio-padrão 21) e no grupo experimental foi de 39 anos (desvio-padrão 19). f) **Tipo de doença:** 100% (79/79 doentes) apresentavam Síndrome de Weil. g) **Tempo de início do uso de antibióticos:** não descrito. h) **Presença de outras doenças:** 6% (5/79 doentes) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 4% (3/79 doentes) eram diabéticos. i) **Categoria da doença:** apenas casos confirmados. j) **Sexo:** 82% (65/79 doentes) eram do sexo masculino e 18% (14/79 doentes) eram do sexo feminino. k) **Duração do estudo:** 1 de outubro a 31 de dezembro de 1986. l) **Local do estudo:** Hospital Queen Elizabeth, Barbados.

INTERVENÇÃO: tratamento da leptospirose com penicilina.

- a) Grupo experimental: (n=38), penicilina cristalina 2.000.000 UI, por via intravenosa, a cada seis horas, por cinco dias.
- b) Grupo controle: (n=41), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo para retorno dos exames bioquímicos para a normalidade, diminuição da positividade da cultura de urina para *Leptospira*, presença de irite e presença de insuficiência renal.

Anexo 9 - Característica do estudo incluído - McCLAIN *et al.* (1984)

MÉTODOS:

- a) Objetivo: determinar a eficácia da doxiciclina no tratamento da leptospirose
- b) Aleatorização: A
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: por computador.
 - b2) Processo do sigilo da alocação: os doentes eram designados para pacotes de comprimidos idênticos na aparência, numerados seqüencialmente
- c) Mascaramento: o placebo era idêntico na aparência e era feito de lactose. Não há descrição sobre quem realizou o mascaramento.
- d) Exclusão/Perdas: nenhuma
- e) Duração do seguimento: três semanas.
- f) Escala de Jadad: 5 pontos.

PARTICIPANTES: a) **Crítérios para inclusão:** qualquer soldado febril que retornasse da selva. b) **Crítérios para exclusão:** soldados que apresentassem: uso concorrente de outros antibióticos, presença de outra causa de febre, antecedente histórico de hepatite recente, gravidez, temperatura oral abaixo de 38°C, alergia a tetraciclina ou doença grave que ameaçasse a sua vida. c) **Crítérios de diagnóstico:** i) critério clínico: o único sintoma descrito era febre. Os outros sintomas não foram descritos. ii) critério laboratorial: era utilizado: um aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos para *Leptospira* determinado pelos testes de microglutinação ou de macroglutinação e/ou isolamento da *Leptospira* no sangue ou urina. d) **Número de participantes:** 29 soldados doentes. e) **Idade:** não descrita. f) **Tipo de doença:** 100% (29/29 doentes) apresentavam leptospirose anictérica. g) **Tempo de início do uso de antibióticos:** em média de 45 horas e não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,19$). h) **Presença de outras doenças:** não descritas. i) **Categoria da doença:** apenas casos confirmados. j) **Sexo:** não descrito. k) **Duração do estudo:** não descrito. l) **Local do estudo:** Centro de Treinamento de Operações na Selva, Panamá.

INTERVENÇÃO: tratamento da leptospirose com doxiciclina.

- a) Grupo experimental: (n=14), hclato de doxiciclina 100 mg, por via oral, a cada doze horas, por sete dias.
- b) Grupo controle: (n=15), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: duração da febre, leptospirúria, cultura de sangue para *Leptospira* e efeitos colaterais da terapia.

Anexo 10 - Característica do estudo incluído - WATT *et al.* (1988)

MÉTODO:

- a) Objetivo: avaliar o efeito da penicilina intravenosa no tratamento da leptospirose grave.
- b) Aleatorização: B
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: não descrita
 - b2) Processo do sigilo da alocação: não descrita
- c) Mascaramento: o placebo foi utilizado, mas não há descrição se os frascos de placebo e de penicilina eram ou não idênticos ou da pessoa que realizou o mascaramento.
- d) Exclusão/Perdas: nenhuma
- e) Duração do seguimento: 30 dias.
- f) Escala de Jadad: 1 ponto.

PARTICIPANTES: a) **Crítérios para inclusão:** doentes adultos (com idade acima de 16 anos) com história e exame físico compatíveis com leptospirose confirmados pelos critérios laboratoriais b) **Crítérios para exclusão:** doentes que receberam seis ou mais doses de antibióticos parenterais ou que completaram três dias ou mais de um regime terapêutico com antibióticos por via oral e/ou apresentarem na admissão: anúria, confusão mental, estupor ou coma e/ou apresentarem outras doenças. c) **Crítérios de diagnóstico:** i) critério clínico: não descrito. ii) critérios laboratoriais: eram utilizados um ou mais dos seguintes critérios laboratoriais: um aumento de quatro vezes no título de anticorpos contra *Leptospira* no teste de microglutinação e/ou isolamento da *Leptospira* no sangue ou urina. d) **Número de participantes:** 42 indivíduos. e) **Idade:** no grupo controle, a média foi de 31 anos (variando de 19 a 52 anos) e no grupo experimental foi de 31 anos (variando de 16 a 58 anos). f) **Tipo de doença:** 76% (32/42 doentes) apresentavam Síndrome de Weil e 24% (10/42 doentes) apresentavam leptospirose anictérica. g) **Tempo de início do uso do antibiótico:** no grupo controle, a média era de nove dias (com desvio-padrão de 2,4), variando de quatro a 14 dias. No grupo experimental, a média era de nove dias (com desvio padrão de 2,9), variando de sete a 19 dias. h) **Presença de outras doenças:** utilizado como critério de exclusão. i) **Categoria da doença:** apenas casos confirmados. j) **Sexo:** 83% (35/42 doentes) eram do sexo masculino e 17% (7/42 doentes) eram do sexo feminino. k) **Duração do estudo:** setembro a novembro de 1985 e julho a outubro de 1986. l) **Local do estudo:** Hospital San Lazaro, Manilla, Filipinas.

INTERVENÇÃO: tratamento da leptospirose com penicilina.

- a) Grupo experimental: (n=23), penicilina G sódica 1.500.000 UI, por via intravenosa, a cada seis horas, por sete dias.
- b) Grupo controle: (n=19), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: mortalidade, tempo de internação hospitalar, duração da febre, presença de insuficiência renal, leptospirose, hipersensibilidade hepática à percussão.

Anexo 11 - Característica do estudo incluído - SÁNCHEZ *et al.* (1998)

MÉTODO:

- a) Objetivo: comprovar a segurança da vacina na prevenção da leptospirose em humanos e iniciar os estudos de avaliação de sua imunogenicidade.
- b) Aleatorização: A
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: uma tabela de números aleatorizados manejada por um bioestatístico não envolvido com a vacinação.
 - b2) Processo do sigilo da alocação: utilizando placebo, designado aleatoriamente por uma tabela de números aleatorizados.
- c) Mascaramento: placebo com os mesmos componentes básicos da vacina.
- d) Exclusão/Perdas: não houve exclusões. 11,25% (9/80 participantes) foram perdidos depois da aleatorização porque eles nunca retornaram para coleta de exames de sangue após a segunda dose de vacinação.
- e) Duração do seguimento: 70 dias.
- f) Escala de Jadad: 5 pontos.

PARTICIPANTES: a) **Crítérios para inclusão:** voluntários com idade entre 18 e 40 anos, com ausência de anticorpos para *Leptospira* (medida pelo teste de microaglutinação ELISA) e ausência de anormalidades nos testes hematológico e bioquímico. b) **Crítérios para exclusão:** voluntários que apresentavam histórico pessoal de doenças crônicas ou doença infecciosa aguda no momento do estudo; com tratamento imunossupressivo; doenças hematológicas ou hipersensibilidade ao timerosal. c) **Crítérios de diagnóstico:** i) reatogenicidade: febre em menos de 30% da amostra (sendo febre definida como temperatura axilar igual ou superior a 38°C), sintomas gerais em menos de 30% da amostra (definidos como: cefaléia, náusea, vômitos, mal-estar, exantema, lipotimia ou qualquer outro sinal ou sintomas dos participantes), e sintomas locais em menos de 40% da amostra (definidos como: dor, rubor, infiltração local, prurido, abscesso ou necrose no local da inoculação) ii) Imunogenicidade: avaliada pela medida quantitativa dos anticorpos anti-*Leptospira*. d) **Número de participantes:** 80 voluntários. e) **Idade:** 18 a 40 anos. f) **Sexo:** 55% (44/80) eram do sexo masculino e 45% (36/80) eram do sexo feminino. g) **Duração do estudo:** 5 de dezembro de 1994 a 8 de março de 1995. h) **Local do estudo:** Instituto Capitán San Luis, Havana, Cuba.

INTERVENÇÃO: prevenção da leptospirose com vacina.

- a) Grupo experimental: (n=40), vacina trivalente (*Leptospira canicola* 50 a 80.10⁶ células; *Leptospira icterohaemorrhagiae* 50 a 80.10⁶ células e *Leptospira pomona* 50 a 80.10⁶ células, na dose de 0,5 mililitro, por via intramuscular profunda, em duas doses, com intervalo interdoses de seis semanas.
- b) Grupo controle: (n=40), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: reatogenicidade e imunogenicidade.

Anexo 12 - Característica do estudo incluído - TORTEN *et al.* (1973)**MÉTODO:**

- a) Objetivo: avaliação clínica e sorológica de uma nova vacina para a prevenção da leptospirose em seres humanos.
- b) Aleatorização: A
 - b1) Processo da geração da seqüência de números: números aleatorizados que foram codificados por uma terceira equipe não envolvida com a vacinação.
 - b2) Processo do sigilo da alocação: frascos com rótulos idênticos de placebo e vacina numerados aleatoriamente.
- c) Mascaramento: número igual de frascos com rótulos idênticos de vacina e placebo.
- d) Exclusão/Perdas: não houve.
- e) Duração do seguimento: 28 dias.
- f) Escala de Jadad: 5 pontos.

PARTICIPANTES: a) **Critérios para inclusão:** voluntários adultos, sem maiores detalhes. b) **Critérios para exclusão:** não descrito. c) **Critérios de diagnóstico:** i) efeitos colaterais da vacinação: qualquer sinais ou sintomas locais e/ou sistêmicos detectados após a vacinação ii) seroconversão: os títulos de aglutinação do soro foram determinados pelo teste de aglutinação com 29 sorotipos de *Leptospira*, mas não houve descrição sobre quais sorotipos ou o ponto de corte utilizado. d) **Número de participantes:** 96 voluntários. e) **Idade:** não descrita. f) **Sexo:** não descrito. g) **Duração do estudo:** não descrito. h) **Local do estudo:** dois kibbutzim, Hula Valley, Israel.

INTERVENÇÃO: prevenção da leptospirose com vacina.

- a) Grupo experimental: (n=51), vacina bivalente (células mortas em formalina de *Leptospira grippotyphosa* 2.10^8 e de *Leptospira szwajizak* 2.10^8 , na dose de um mililitro, por via subcutânea, em duas doses, com intervalo interdoses de 21 dias.
- b) Grupo controle: (n=45), placebo.

VARIÁVEIS ESTUDADAS: efeitos colaterais da vacinação, seroconversão e reação intradérmica.

Ficha catalográfica

Guidugli, Fábio.

Prevenção e no tratamento da leptospirose: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálise. São Paulo, 2000.

87 p.; 37,5 cm.

(Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Departamento de Medicina.)

Título em inglês: **Preventing and treating leptospirosis: systematic review of randomised controlled trials with meta-analysis.**

1. Leptospirose. 2. Vacinas. 3. Antibióticos. 4. Metaanálise.