

Estudo do lavado broncoalveolar em pacientes com comprometimento pulmonar na leptospirose*

Study of bronchoalveolar lavage in leptospirosis patients with pulmonary involvement

JORGE EDUARDO MANHÃES DE CARVALHO, ISABELA NASCIMENTO MORAES,
ANGELA SANTOS FERREIRA^(TE SBPT), REGINA LÚCIA CAETANO GOMES,
MARCOS OLIVIER DALSTON, JOÃO JOSÉ PEREIRA DA SILVA

Introdução: O comprometimento pulmonar é freqüente na leptospirose e caracteriza-se por hemoptise, dispnéia e infiltrados pulmonares bilaterais no radiograma de tórax. Esses achados podem ser compatíveis com hemorragia alveolar, previamente descrita por alguns autores em autópsias e em lavado broncoalveolar.

Objetivo: Avaliar a presença de hemorragia alveolar, diagnosticada por meio do lavado broncoalveolar, em pacientes portadores de leptospirose com alterações pulmonares, enfatizando-se a importância do método para o diagnóstico precoce da complicação.

Método: Sete pacientes com leptospirose foram submetidos à broncoscopia com lavado broncoalveolar. Todos apresentavam sinais e/ou sintomas respiratórios, e/ou infiltrados no radiograma de tórax, e/ou hipoxemia. A hemorragia alveolar foi definida pelos seguintes achados no lavado: porcentagem de siderófagos $\geq 20\%$, escore de Golde > 100 , e/ou presença de líquido hemorrágico. Foram realizados exame direto e cultura para *Leptospiras*, com o uso de meios específicos. O diagnóstico da doença foi confirmado por soraglutinação microscópica para leptospirose.

Resultados: O aspecto da broncoscopia foi normal em 5 pacientes, mostrou sangramento na árvore brônquica em 1 caso e sinais inflamatórios em outro. O aspecto do lavado foi hemorrágico em todos os pacientes, configurando o quadro de hemorragia alveolar. A pesquisa direta e a cultura para *Leptospiras* foram negativas.

Conclusão: A leptospirose deve ser considerada no diagnóstico diferencial das hemorragias alveolares. O lavado broncoalveolar mostrou-se um método eficaz para a detecção de hemorragia alveolar na leptospirose, servindo para orientar a terapêutica imediata, com a finalidade de prevenir sua evolução, caracterizada pela presença de hemoptises maciças e insuficiência respiratória.

J Bras Pneumol 2004; 30(2) 134-139

Descritores: Leptospirose. Líquido da lavagem broncoalveolar. Radiografia torácica.

Background: Pulmonary involvement is common in leptospirosis and usually characterized by hemoptysis, dyspnea and diffuse bilateral infiltrates in chest X-rays. Such findings may be compatible with alveolar hemorrhage, already described by some authors both in autopsies and bronchoalveolar lavage (BAL).

Objective: To evaluate the presence of alveolar hemorrhage, diagnosed through BAL, in bearers of leptospirosis patients with pulmonary involvement emphasizing the method's importance for early detection of this complication.

Method: Seven patients with leptospirosis were submitted to BAL. All presented respiratory symptoms and/or infiltrates in the chest X-rays and/or hypoxemia. Alveolar hemorrhage was defined by the following findings in BAL: percentage of siderophages $\geq 20\%$ and/or Golde score > 100 and/or hemorrhagic fluid. Culture and direct tests for leptospirosis were performed in BAL. Diagnosis of disease was confirmed by microscopy serum agglutination.

Results: The aspect of the bronchoscopy was normal in five patients, showed blood in the bronchial tree in one case and inflammatory manifestations in another. The BAL aspect was hemorrhagic for all patients portraying alveolar hemorrhage. Culture and direct tests were negative for *Leptospiras* in the BAL.

Conclusions: Leptospirosis must be taken into account in the differential diagnosis of alveolar hemorrhage. The BAL was confirmed as an efficient method for detection of alveolar hemorrhage in leptospirosis, to recommend immediate therapy for the purpose of preventing its evolution to massive hemoptysis and respiratory failure.

Key words: Leptospirosis. Bronchoalveolar lavage fluid. Radiography, thoracic.

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Antonio Pedro – Universidade Federal Fluminense – UFF- Niterói – Rio de Janeiro. Endereço para correspondência – Jorge Eduardo Manhães de Carvalho – Hospital Universitário Antonio Pedro – Rua Marquês do Paraná, nº 303 – 7º andar – Pós Graduação Pneumologia- Centro - Niterói – RJ CEP 24030-090 Tel./fax (21) 2719-0951; e-mail: jmanhaes38@hotmail.com Recebido para publicação, em 7/7/3. Aprovado após revisão, em 12/11/3.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa aguda, causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, que incide em várias regiões do mundo, acometendo animais domésticos e silvestres⁽¹⁾. O homem pode ocasionalmente ser afetado, ao entrar em contato com águas pluviais contaminadas pela urina de rato, que é a forma mais comum de transmissão⁽²⁾. A doença no homem manifesta-se em muitos órgãos, dentre eles, os pulmões⁽³⁾. O acometimento pulmonar varia entre 20% e 70% dos pacientes com leptospirose^(1,3). Alguns trabalhos foram publicados no Brasil descrevendo o comprometimento pulmonar na leptospirose, o qual pode se manifestar como uma simples pneumonia intersticial ou, em casos extremos, como hemorragia pulmonar profusa⁽³⁻⁵⁾. Clinicamente, traduz-se por hemoptises, dispnéia e infiltrados pulmonares no radiograma de tórax, acompanhados geralmente de hipoxemia, o que configura o quadro de hemorragia alveolar^(6,7). A hemorragia alveolar na leptospirose aparece precocemente, em geral na primeira semana de doença, às vezes de forma oculta⁽⁸⁾, e evolui comumente para cura em poucos dias. Porém, formas graves vêm ocorrendo com maior frequência, caracterizando-se pela rápida evolução para hemoptise maciça, seguida de insuficiência respiratória e morte por asfixia^(5,7,9).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de hemorragia alveolar, através do lavado broncoalveolar, em pacientes portadores de manifestações pulmonares da leptospirose, na tentativa de identificar de forma precoce esse aspecto da doença e instituir, de imediato, a terapêutica adequada.

MÉTODO

Foram estudados prospectivamente 7 pacientes portadores de leptospirose com manifestações pulmonares, internados no Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense (UFF) de Niterói (RJ), no período compreendido entre janeiro de 1999 e fevereiro de 2002. A seleção dos pacientes foi baseada na presença de sinais e/ou sintomas respiratórios na internação, tais como tosse, dispnéia, hemoptise e estertores, e/ou alterações em radiogramas pulmonares, e/ou hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 75\text{mmHg}$ em

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:
LBA - lavado broncoalveolar

ar ambiente). A média de idade dos pacientes foi de 40 anos (20 a 66 anos). Seis eram do sexo masculino e 5 eram tabagistas. Todos relataram, cerca de duas semanas antes do início dos sintomas, contato com águas pluviais em locais alagados infestados por ratos. Seis pacientes apresentaram icterícia e 2 tiveram insuficiência renal, e foram, por isso, submetidos a hemodiálise. Seis pacientes evoluíram para a cura e 1 com Síndrome de Weil, evoluiu para o óbito por falência múltipla de órgãos. O diagnóstico da doença foi confirmado por sorologia microscópica em todos os pacientes. O sorogrupo predominante foi *Leptospira icterohaemorrhagiae* sorovar *copenhageni*. As alterações clínicas pulmonares foram: tosse em 4 pacientes, hemoptise em 4, dispnéia em 3 e estertores em 2 deles. Os achados de radiograma de tórax foram: infiltrado intersticial em 3, interstício alveolar em 2, alveolar em 1, derrame pleural em 1 e aspecto normal em 1 radiograma. A tomografia computadorizada de tórax foi realizada em 3 dos 7 pacientes, e revelou em todos eles aspecto em "vidro fosco" periférico e bilateral. Um dos pacientes apresentou hemoptise com o radiograma de tórax normal. Todos os indivíduos incluídos neste estudo deram seu consentimento por escrito para participar do projeto, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Antônio Pedro, da UFF.

A broncofibroscopia com lavado broncoalveolar (LBA) foi realizada em todos os pacientes pelo mesmo profissional, em média no sexto dia de internação (terceiro ao nono dias). O broncofibroscópio (Pentax BF 18X®, Japão) foi introduzido pela cavidade oral e fixado no segmento ou subsegmento do lobo médio ou língula, devido ao comprometimento pulmonar difuso encontrado nos radiogramas de tórax. O LBA, com um total de 120 ml de solução salina estéril, foi realizado pela infusão de seis alíquotas iguais de 20 ml através do canal do broncofibroscópio e aspirado cuidadosamente, com sucção manual, utilizando-se seringa plástica descartável de 20 ml. O líquido aspirado foi

coletado em tubos de polipropileno, colocados em banho de gelo e enviados imediatamente ao laboratório de análises clínicas e imunopatologia do hospital.

Após a medida do volume total do LBA, 20 ml do líquido foram filtrados em gaze estéril, 5 ml foram conservados em banho de gelo e enviados imediatamente para o Departamento de Bacteriologia da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro (RJ), para a realização de pesquisa direta e cultura para *Leptospiras*. O restante do líquido foi processado para pesquisa de BAAR, fungos e protozoários, no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Antonio Pedro. O líquido filtrado foi dividido em dois tubos plásticos de fundo cônico e centrifugado a 200 xg durante dez minutos em centrífuga de bancada, e o sobrenadante foi estocado a -80° C. A celularidade total foi determinada em câmara de Neubauer e a viabilidade celular verificada pelo teste de exclusão com azul de Tripán. A concentração final foi ajustada para 2 X 10⁶ células/ml e a contagem diferencial foi realizada em preparações de citocentrífuga (Shandon Cytospin 2, Japão) coradas pelo Wright-Giemsa. Foram examinadas pelo menos 200 células, verificando-se o percentual de macrófagos, linfócitos, eosinófilos e leucócitos polimorfonucleares, não tendo sido enumeradas células epiteliais e eritrócitos(10). A hemorragia alveolar foi verificada pela coloração de Perl's (Azul da Prússia) com cálculo da percentagem de siderófagos⁽¹¹⁾ e do escore de Golde⁽¹²⁾. A presença de líquido de retorno do LBA progressivamente hemorrágico (pelo menos três amostras), e/ou percentagem de siderófagos e >20%, e/ou escore de Golde > 100, confirmavam o diagnóstico de hemorragia alveolar⁽¹¹⁾.

RESULTADOS

A broncoscopia foi normal em 5 pacientes, mostrou hemorragia na árvore traqueobrônquica em 1, e sinais inflamatórios em outro. Não houve intercorrências durante o exame. Somente um dos pacientes apresentou, após a broncoscopia, um pico febril de 37,8°C, que cedeu com o uso de antitérmicos. Após a infusão de 120 ml de solução salina estéril, a média do volume líquido recuperado foi de 48 ml. O aspecto do líquido do LBA foi hemorrágico em todos os pacientes. A viabilidade das células do LBA estava dentro dos

limites aceitáveis (86% a 100%) para estudos *in vitro* de funcionalidade celular. Seis pacientes apresentaram aumento significativo da celularidade global e houve aumento do percentual de neutrófilos em 3 casos. Cinco pacientes tiveram o diagnóstico de hemorragia alveolar confirmado pelos três métodos empregados (aspecto hemorrágico do líquido de LBA, percentagem de siderófagos \geq 20% e escore de Golde >100) e os outros dois, apenas pelo aspecto hemorrágico do líquido de LBA. Quatro pacientes deste estudo apresentaram plaquetopenia. A Tabela 1 mostra as alterações endoscópicas, e citológicas do LBA e do sangue periférico dos pacientes estudados. Todos os pacientes tiveram as culturas para BAAR, fungos e protozoários, e a pesquisa direta e cultura para *Leptospiras* no LBA negativas.

DISCUSSÃO

O lavado broncoalveolar tem sido utilizado na prática diária com objetivos diagnósticos e terapêuticos. É um procedimento simples, seguro e bastante eficaz para se obter informações sobre células e substâncias das vias aéreas inferiores, envolvidas na imunopatogênese e lesão inflamatória de diversas doenças respiratórias⁽¹³⁾. Recentemente, tem sido empregado como método diagnóstico na hemorragia alveolar de várias etiologias⁽¹⁴⁾. Existem poucas referências na literatura sobre o uso do LBA na leptospirose^(8,15). Couêdic *et al.*⁽⁸⁾, em trabalho recente realizado na França, utilizaram o LBA como método diagnóstico de hemorragia alveolar em pacientes portadores de leptospirose. Os autores observaram que ela pode ocorrer de forma oculta, nas etapas iniciais do acometimento pulmonar, sendo de suma importância sua constatação para a imediata terapêutica de prevenção da hemoptise maciça que geralmente se instala em seguida e que pode levar o paciente ao óbito. Cabe lembrar que, em pacientes ainda sem sorologia positiva para a confirmação diagnóstica, para se realizar o procedimento deve-se valorizar fundamentalmente a história epidemiológica, e achados clínicos e laboratoriais característicos de leptospirose^(1,2).

Achados anatomopatológicos descritos por Arean⁽¹⁶⁾ em 33 casos fatais de leptospirose e por Comby *et al.*⁽¹⁷⁾ em necropsia de 10 casos revelaram variados graus de lesão pulmonar na leptospirose, caracterizada principalmente por

TABELA 1
Achados endoscópicos e citológicos do LBA e do sangue periférico nos pacientes portadores de leptospirose com hemorragia alveolar

Pacientes	aspecto broncoscópico	aspecto LBA	n° céls. % 10 ⁶	M %	L %	PMN %	E - %	HE %	S %	escore de g/dl Golde	Hb %	TP (s)	PTT	plaquetas (K/μl)
1	Hemorrágico	Hemorrágico	217	51	11	38	0	+++	90	167	8,8	-	-	20
2	normal	Hemorrágico	52	88	11	1	0	+++	72	132	12	n	n	107
3	normal	Hemorrágico	293	62	20	10	8	+++	68	142	14,7	-	-	130
*4	Inflamatório	Hemorrágico	57	56	13	31	0	+++	75	151	10,5	n	n	50
5	normal	Hemorrágico	27	96	1	1	0	+++	86	166	13,6	-	-	205
6	normal	Hemorrágico	39	87	11	2	0	+++	-	-	11,8	n	n	170
7	normal	Hemorrágico	8	92	6	2	0	+++	-	-	7,3	n	n	43

LBA: lavado broncoalveolar; M: macrófagos; L: linfócitos; PMN: polimorfonucleares; E: eosinófilos; HE: hemácias; S: siderófagos; Hb: hemoglobina; TP: protrombina; PTT: tromboplastina; n: normal. Valores normais (não-fumantes): total de células = < 13x 10⁶; M = > 84%; L = < 13%; PMN = < 3%; E = < 0,5%. * óbito

áreas de hemorragia, edema, congestão capilar e pequenos focos de infiltração leucocitária. Pereira da Silva *et al.*⁽¹⁸⁾ descreveram edema e hemorragia alveolar comprometendo extensas áreas de tecido pulmonar.

Nos pacientes deste estudo, o exame endoscópico da árvore traqueobrônquica foi normal na maioria dos casos, o que demonstra que a hemorragia era de fato alveolar. Seijo *et al.*⁽¹⁹⁾ realizaram broncofibroscopia em dois pacientes com leptospirose que faleceram por insuficiência respiratória, e observaram grande quantidade de sangue na árvore brônquica, sem lesões endobrônquicas. Couëdic *et al.*⁽⁸⁾, submetendo 23 pacientes portadores de leptospirose ao LBA, encontraram hemorragia alveolar em 20 deles (13 com e 7 sem manifestações pulmonares). A ausência de lesão endoscópica que justifique sangramento, associada ao aspecto macroscópico hemorrágico do líquido de retorno do LBA, e à presença na microscopia óptica de grande quantidade de hemácias, permite-nos afirmar que a hemorragia alveolar foi responsável pelas alterações pulmonares na leptospirose, nesta série. A broncofibroscopia com LBA parece-nos, assim, uma ótima técnica de orientação no diagnóstico precoce da hemorragia alveolar em pacientes com alterações pulmonares (clínicas e/ou radiológicas) e/ou gasométricas na leptospirose. Outras técnicas, tais como a capacidade de difusão do monóxido de carbono^(8,14) ou imagens por tomografia computadorizada de

tórax⁽²⁰⁾, poderão representar uma alternativa menos invasiva. O LBA pode ser importante também no diagnóstico diferencial entre a forma pulmonar grave da leptospirose e a síndrome pulmonar por *Hantavírus*, duas zoonoses clinicamente semelhantes, porém com líquido de LBA hemorrágico na leptospirose, o que não se verifica habitualmente na hantavirose⁽²¹⁾.

A causa da hemorragia alveolar na leptospirose permanece obscura. A hipótese de doença auto-imune não foi confirmada⁽⁸⁾. O achado de antígenos de *Leptospira* em tecido pulmonar, obtido por biópsia brônquica⁽²²⁾ e em necropsias^(9,23,24), sugere a possibilidade de ação direta do microorganismo e/ou de seus produtos tóxicos sobre o endotélio vascular pulmonar. Distúrbios de coagulação como a plaquetopenia (frequente na leptospirose) parecem atuar mais como fator coadjuvante do que como causa direta da hemorragia alveolar^(23,24). Atualmente, tem sido discutida a participação de citocinas na patogenia da doença, relacionando-se níveis plasmáticos elevados de TNF- α com maior gravidade e mortalidade na leptospirose⁽²⁵⁾.

Outro aspecto a ser salientado refere-se à existência de cinco pacientes tabagistas neste estudo. Quatro deles apresentaram evolução favorável e um faleceu. Tem sido descrita a relação entre o hábito de fumar e a probabilidade de desenvolvimento de hemorragia pulmonar em algumas doenças, como na síndrome de Goodpasture⁽²⁶⁾. Atribui-se a componentes do

tabaco a propriedade de aumentar a permeabilidade dos capilares pulmonares, com dano da membrana basal alveolar e intensificação da resposta inflamatória local. Garcia *et al.* (27), em trabalho recente, encontraram uma alta percentagem de pacientes com envolvimento pulmonar na leptospirose, e o tabagismo (fumantes de mais de 20 cigarros por dia) foi considerado um importante fator de risco.

O tratamento da hemorragia alveolar na leptospirose deve ser iniciado o mais precocemente possível. Oxigenioterapia e ventilação mecânica com pressão positiva ao final da expiração estão indicados prioritariamente, visando prevenir o estabelecimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (28) e de hemoptises maciças (29). A corticoterapia também tem sido utilizada (30-32). Em trabalho recente, Trivedi, *et al.* (33) recomendaram pulsoterapia de três dias com metilprednisolona, logo no início da dispnéia, na tentativa de impedir a evolução do processo. Não há, contudo, informações conclusivas sobre a eficácia dos corticosteróides na prevenção e tratamento do quadro hemorrágico pulmonar. Deve-se estar alerta para a extrema gravidade da síndrome hemorrágica pulmonar, que é de instalação rápida e progressiva, e inicia-se geralmente na primeira semana de doença (5,7,9). Deve-se também estar atento para esta complicação, no caso de pacientes com quadros clínico, epidemiológico e laboratorial compatíveis com leptospirose.

Exame clínico com sinais e sintomas pulmonares, alterações no radiograma de tórax e/ou na tomografia computadorizada de tórax, gasometrias seriadas mostrando hipoxemia com ou sem hipocapnia, hemogramas com quedas de hemoglobina e plaquetopenia podem ser pistas importantes para se estabelecer o diagnóstico de hemorragia alveolar (11,14). O LBA mostrou-se um método auxiliar de grande valor para o diagnóstico precoce de hemorragia alveolar na leptospirose (8,34), permitindo o tratamento imediato e com mais segurança, desta grave complicação, responsável pelos elevados índices de letalidade na doença.

REFERÊNCIAS

1. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
2. Feigin RD, Anderson DE. Human leptospirosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1975;5:413-67.
3. Carvalho JEM. Comprometimento pulmonar na leptospirose [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 1989.
4. Silva JJP, Paiva LM, Silva JB, Netto BA. Estudo do comprometimento pulmonar na doença de Weil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1976;18:387-92.
5. Gonçalves AJR, Carvalho JEM, Silva JBG, et al. Hemoptises e síndrome de angústia respiratória aguda como causa de morte na leptospirose. Mudança dos padrões clínicos e anátomo-patológicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:261-70.
6. Carvalho JEM, Marchiori ES, Silva JBG, et al. Comprometimento pulmonar na leptospirose. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:21-30.
7. Silva JJP, Carvalho JEM, Dalston MO, et al. Forma pulmonar grave da leptospirose (FPGL): uma nova apresentação clínica da doença no Estado do Rio de Janeiro. *Brasil. Arq Bras Med* 1998;72:169-71.
8. Du Couëdic L, Courtin JP, Poubeau P, Tanguy B, Di Francia M, Arvin-Berod C. Hemorragies intra-alvéolaires patentes et occultes au cours des leptospiroses. *Rev Mal Respir* 1998;15:61-7.
9. Silva JJP, Dalston MO, Carvalho JEM, et al. Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:395-99.
10. The Bal Cooperative Group Steering Comitee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and select comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 Part 2):S169-202.
11. De Lassance A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaume J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:157-63.
12. Golde DW, Drew WL, Klein HZ, et al. Occult pulmonary hemorrhage in leukemia. *Br Med J* 1975;2:166-8.
13. Reynolds HH. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:250-63.
14. Capron F. Lavage broncho-alvéolaire et hémorragie alvéolaire. *Ann Pathol* 1999;19:395-400.
15. Paganin F, Güzere BA, Lugagne N, Blanc P, Roblin X. Bronchoalveolar lavage in rapid diagnosis of leptospirosis. *Lancet* 1996;347:1562-3.
16. Areal VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962;40:393-423.
17. Comby F, Gauthier R, Nazinoff O. Nouvelle contribution à l'étude des leptospiroses à la Réunion II. Anatomopathologie et histopathologie de dix cas mortels. *Bull Soc Pathol Exot* 1969;62:92-101.
18. Silva JJP, et al. Estudo preliminar das leptospiroses no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 1968;2:316.
19. Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Distres respiratorio debido a hemorragia pulmonar por leptospirosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2002;62:135-40.
20. Marchiori E, Borges IT, Carvalho JEM, et al. Leptospirose forma pulmonar hemorrágica – aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Rev Imagem* 2002;24:83-7.

21. Levy H, Simpson SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1710-3.
22. Carvalho JEM, Rodrigues CC, Silva JJP, et al. Identificação da leptospira em tecido pulmonar por broncofibroscopia e biópsia brônquica. *Pulmão (RJ)* 1999;8:377-81.
23. Nicodemo AC, Duarte MIS, Alves AF, Takakura CF, Santos RT, Nicodemo EL. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:181-7.
24. Park SK, Lee SH, Rhee YK, Kang SK, Kim KJ, Kim MC, et al. Leptospirosis in Chonbuk Province of Korea in 1987: a study of 93 patients. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:345-51.
25. Tajiki MH, Salomão R. The ratio levels of IL-10/TNF \pm and its relationship to disease severity and survival in patients with leptospirosis. *Braz J Infect Dis* 1997;1:138-41.
26. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983;2:1390-3.
27. Martinez Garcia MA, de Diego Damia A, Menendez Villanueva R, Lopez Hontagas JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:471-4.
28. Weigelt JA, Mitchell RA, Snyder WH. Early positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Arch Surg* 1979;114:497-501.
29. De Paula A, Assaf M, Monteiro NP, et al. Hemoptises maciças. *JBM* 1983;44:78-92.
30. Courtin JP, Carré PH, Poubeau P, Di Francia M, Jarlet E, Michault A, et al. Hémorragie alvéolaire diffuse et myosite au cours d'une leptospirose ictéro-hémorragique. Contrôle rapide par un seul bolus de corticoïdes. *Rev Mal Respir* 1994;11:601-3.
31. Burke B, Saerle J, Mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse haemoptysis. *Br Med J* 1976;2:982.
32. Kahn JB. A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. *Am J Trop Med Hyg* 1982;31:1213-6.
33. Trivedi SV, Chavda RK, Wadia PZ, Sheth V, Bhagade PN, Trivedi SP, et al. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Am Physicians India* 2001;49:901-3.
34. Carvalho JEM, Ferreira AS, Silva JJP, et al. Hemorragia alveolar na leptospirose diagnóstico pelo lavado broncoalveolar. *Pulmão (RJ)* 2000;9:27-31.