

## RELATO DE CASO

### HEMOPTISE/S E SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO COMO CAUSAS DE MORTE NA LEPTOSPIROSE. MUDANÇAS DE PADRÕES CLÍNICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS

**Adrelírio José Rios Gonçalves, Jorge Eduardo Manhães de Carvalho, João Baptista Guedes e Silva, Ronaldo Rozenbaum e Alba Regina Machado Vieira.**

*A leptospirose humana, uma das principais endemias/epidemias dos centros urbanos no Brasil, vem crescendo de forma dramática nas três últimas décadas, com prevalência após enchentes causadas pelas chuvas de verão. São descritas as recentes modificações de seus padrões clínicos em nossa região, constituídas pelo surgimento de hemoptises/maciças e da síndrome de angústia respiratória do adulto, ou de ambas associadamente. Essas evidentes mudanças situadas nas estruturas respiratórias despontaram como séria ameaça à vida e como mecanismos de morte, passando a representar entre nós, por sua grande frequência, a principal causa de óbito na leptospirose. A nova face da doença impõe revisão dos conceitos sobre sua gravidade e especulação sobre a patogenia dessas alterações. A evolução fatal dos seis pacientes descritos, dois deles sem icterícia e sem insuficiência renal, mostra a grandeza do desafio.*

*Palavras-chaves: Hemoptises. Insuficiência respiratória aguda. Síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA). Leptospirose.*

Os objetivos do relato de seis casos desta patologia altamente endêmica em nossa região prendem-se basicamente a: 1. mostrar as modificações clínicas sofridas pela doença, após três décadas de elevação contínua, nas cidades do Rio de Janeiro, Niterói e circunvizinhanças; 2. discriminar as alterações ocorridas também no âmbito dos achados anatomopatológicos; 3. discutir as razões dessas transformações, ou seja, que processos poderiam tê-las gerado; 4. rever conceitos sobre esta patologia; 5. destacar dois casos de adultos jovens, com formas anictéricas e sem retenção nitrogenada, que foram a óbito por hemoptises maciças e síndrome de angústia respiratória do adulto e 6. descrever mecanismos de morte na leptospirose, até há bem pouco não vivenciados entre nós.

Hospital dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói e Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Dr. Adrelírio José Rios Gonçalves. R. Anchieta 21/1002, Leme, 22010-070 Rio de Janeiro, RJ.

Recebido para publicação em 02/04/92.

## RELATO DOS CASOS

Caso 1 - L.D.F., 28 anos, parda, doméstica, natural e procedente de Niterói, RJ.

Após sete dias de doença com febre, tosse, mialgias generalizadas e, já por dois dias, com piora e surgimento de tosse produtiva, dor torácica e dispnéia, a paciente foi internada no Hospital Universitário Antônio Pedro (H.U.A.P.) (Niterói), em 07/03/88.

Ao exame: intensamente dispnéia e com hemoptise maciça. Foi entubada e colocada em ventilação mecânica. Levada para o CTI, onde chegou acordada, cianótica, hipocorada e agitada, com pupilas isocóricas e hiperemia conjuntival bilateral; não apresentando icterícia. Pressão arterial (PA): 120/70mmHg; pulso: 140 batimentos por minuto; frequência respiratória: 32 incursões/minuto e pressão venosa central de 10cm H<sub>2</sub>O. À ausculta pulmonar, estertores crepitantes e bolhosos disseminados. Na ausculta cardíaca, apenas frequência elevada. Abdomen e membros sem alterações.

Exames de internação - Hematócrito de 30% e leucometria de 8.300/mm<sup>3</sup>, com diferencial de 0-0-0-0-8-75-14-3. AST = 180 uK/ml; ALT = 180 uK/

ml; creatinofosfoquinase (PK) = 50 u/L; elementos anormais e sedimento (EAS) = urobilinogênio presente (+++), proteinúria (+) e hematúria. Radiografia (Rx) de tórax: condensações não homogêneas nos pulmões, com áreas aeradas de permeio. Gasometria arterial = pH = 7,45u; PCO<sub>2</sub> = 31,8mmHg; PO<sub>2</sub> = 33,1mmHg; bicarbonato real = 22,4; base excess (BE) = 0,4 (ar rarefeito).

Foram iniciados: penicilina cristalina e gentamicina; papa de hemácias e hidratação.

Pesquisas de BAAR no escarro: negativas, Anti HIV: negativo. Sorologia para leptospirose: positiva no título de 1/400 para o serovar *icterohaemorrhagiae*, no oitavo dia de doença. À noite, hemorragia pulmonar e coma profundo. Feitos: dopamina, bicarbonato de sódio e transfusão sangüínea. Nova gasometria mostrou: pH = 7,22; PaCO<sub>2</sub> = 53,6; PaO<sub>2</sub> = 22,2; base excess = -6,3 e bicarbonato = 21,4. Iniciada pressão positiva tele-expiratória a 5cm H<sub>2</sub>O, com fluxo inspiratório de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) a 100%. Pressão do respirador = 40cm H<sub>2</sub>O. Volume corrente = 700ml. Novo Rx de tórax mostrou áreas maiores de enchimento alveolar, com consolidação quase que total dos pulmões e presença de broncograma aéreo. Evoluiu com hipoxemia e acidose mista severas. Fêz parada cardíaco-respiratória com morte.

Necrópsia - À macroscopia, o pulmão direito pesava 900g e o esquerdo 750g. Foram vistas áreas vinhosas irregulares distribuídas em todos os lobos. O parênquima era de cor vermelha vinhosa. À microscopia óptica, os pulmões apresentavam infiltração hemorrágica alveolar maciça. Presença de material fibrinoso em vasos pulmonares de pequeno calibre. Houve também, em algumas áreas, aparecimento de membrana hialina atapetando as paredes alveolares.

Outros achados - Fígado: discreta colestase em torno à veia centro-lobular. Preservação da arquitetura lobular e trabecular. Necrose isolada de hepatócitos. Congestão e ruptura de sinusóides hepáticos. Moderado infiltrado linfoplasmocitário portal. No interior de alguns sinusóides hepáticos, havia pequenos trombos de material hialino homogêneo. Rins: alguns glomérulos com capilares distendidos por material hialino eosinofílico homogêneo. Coração: edema interfibrilar; acentuada congestão capilar com rupturas de paredes capilares, discreta infiltração inflamatória mononuclear

envolvendo pericárdio e endocárdio (pancardite). Trombos em luzes capilares. Músculo esquelético: proliferação de núcleos subsarcolemas "em rosário"; adelgaçamento de algumas fibras que se mostram tortuosas e com aumento da eosinofilia. Sorologia positiva, com títulos elevados para o serovar *icterohaemorrhagiae*.

Caso 2 - D.B.L.S., 20 anos, parda, natural do Rio de Janeiro e residente em São João de Mereti.

A doença teve início súbito, com febre, calafrios, mialgias generalizadas, cefaléia e prostração, seguidos de "dor de garganta" e náuseas. Dois dias após surgiram tosse com hemoptóicos, dor torácica, dispnéia e hemorragias conjuntivais. Por piora da dispnéia e aumento da freqüência dos hemoptóicos, foi encaminhada ao Posto de Saúde de Sumaré à Emergência do H.S.E. e internada (09/12/90).

Na história epidemiológica: moradia em área endêmica de dengue e freqüente contato com urina e fezes de rato em lavagens, com pés descalços, do quintal de sua casa; contato com enfermo de tuberculose pulmonar por cerca de três anos.

Ao exame físico: paciente lúcida, orientada, hipo-hidratada, acianótica, anictérica, afebril e taquipnéica, com hemorragias subconjuntivais e orofaringe hiperemiado. Freqüência cardíaca (FC): 108 batimentos/minuto; freqüência respiratória (FR): 40 incursões/minuto; temperatura axilar de 36°C; PA: 110/60mmHg. À ausculta pulmonar, presença de estertores crepitantes em terço inferior de ambos os pulmões. À ausculta cardíaca, ritmo regular, taquicardia, ausência de sopros, bulhas normofonéticas. Abdomen: sem visceromegalias. Traube livre. Sistema músculo-esquelético: dor à compressão das panturrilhas. Estava no terceiro mês de gravidez.

Exames complementares - Hematócrito = 29%; Leucometria = 12.600mm<sup>3</sup>, 70 segmentados, 11 bastões e 12 linfócitos. Plaquetas = 180.000/mm<sup>3</sup>. Bioquímica: uréia = 40mg%; creatinina = 0,5mg%; bilirrubina total (BT) = 0,5mg%; bilirrubina direta (BD) = 0,3mg%; AST = 12 uK/ml; ALT = 9 uK/ml. Anti-HIV = negativo. Rx de tórax: infiltrado intersticial difuso, com áreas de enchimento alveolar (padrão misto). Gasometria arterial (ar ambiente): pH = 7,41 u; PCO<sub>2</sub> =

29,4mmHg; PO<sub>2</sub> = 51,3mmHg; CO<sub>2</sub> total = 19,4mmol/L; HCO<sub>3</sub> = 18,5mmol/L; HB = 15g%; Sat O<sub>2</sub> = 86,3%; BE = -5,4mmol/L.

Evoluiu com piora do quadro respiratório, tiragem intercostal, aumento da frequência, batimentos de asas do nariz e cianose labial. Nova gasometria: pH = 7,40; PO<sub>2</sub> = 44; PCO<sub>2</sub> = 30,1; CO<sub>2</sub> total = 19,5; HCO<sub>3</sub> = 18,5; BE = -4,7. Surgimento súbito de hemoptise grave, piora do quadro e morte em asfixia, antes da realização da entubação orotraqueal e ventilação mecânica.

Autópsia no H.S.E. (nº 10.511) - Pulmões aumentados de volume, armados, mostrando aos cortes extensas áreas de hemorragias. À microscopia, presença de alveolite hemorrágica maciça e de trombos de fibrina na microcirculação. O coração não mostrava alterações macroscópicas e a análise microscópica demonstrou focos de necrose de fibras miocárdicas e hemorragias intrafibras, permeação por células inflamatórias mononucleares, intra miocárdicas e subendocárdicas. O exame microscópico de fígado mostrou destrabeculização hepatocitária, hiperplasia de células de Kupffer, infiltrado inflamatório mono- e polimorfonuclear periportal, discreta colestase intracelular e regeneração hepatocitária. A microscopia de músculo esquelético da panturrilha mostrou fibras com alterações degenerativas, regenerativas e focos de necrose intrafibras com hemorragia. Na microscopia dos rins havia presença de túbulos com áreas de degeneração e regeneração do revestimento tubular e infiltrado inflamatório intersticial por mono- e polimorfonucleares. O exame do feto e da placenta mostrou alterações compatíveis com hipoxia. A análise de fragmentos de fígado, rins, coração e músculos por técnicas de imunoperoxidase nos cortes de placenta foram positivos e nas estruturas renais fetais foram negativas para leptospira.

Caso 3 - H.B.V., 21 anos, branco, natural e procedente de Nova Iguaçu, RJ.

Teve início súbito de febre elevada, intensa prostração e mialgias generalizadas, surgindo depois tosse e escarros sanguíneos que passaram a hemoptises francas e severas, seguidos de dispnéia. Com cinco dias de doença, foi admitido no Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (IEISS), em 06/04/90, provindo do Hospital da Posse.

Apresentava dispnéia intensa, sudorese, toxemia, episódios de hemoptises e cianose de extremidades. Estava icterício, desidratado e muito agitado pela dispnéia.

Cerca de dez dias antes fizera limpeza de depósito d'água em Nova Iguaçu, em companhia do irmão também com febre e dores no corpo.

PA: 100/60mmHg. Frequência cardíaca: 100 batimentos/minuto. Na ausculta pulmonar, roncoss disseminados. Leucograma de 30.000/mm<sup>3</sup> (0-0-0-0-23-70-5-2). Uréia 70mg%; creatinina 3mg%, BT 4,9mg% e BD 4mg%. Rx de tórax: infiltrado misto, difuso, bilateral. Em pouco tempo, houve agravamento da dispnéia, da cianose e, ao ser tentada a entubação orotraqueal, houve saída de grande quantidade de sangue pela traquéia, parada cárdio-respiratória e óbito.

Caso 4 - J.C.S., 47 anos, pardo, natural e residente em Duque de Caxias, RJ. Registro no IEISS nº 66.120.

Internado em 03/05/90, relatando início abrupto da doença, com febre, calafrios, tosse seca e dispnéia seguidos, no segundo dia, de mialgias generalizadas e, no terceiro, colúria, oligúria e episódios de epistaxes. Informava que cerca de dez dias antes de adoecer, fizera limpeza de residência e cercania inundadas por águas de enchentes após temporais. O exame físico mostrava paciente febril, toxêmico, com icterícia rubínica (3+/4+), hiperemia conjuntival bilateral e sinais de desidratação. Pressão arterial: 120/50 mmHg. À ausculta cardíaca: taquicardia (120 batimentos/minuto, sem sopros; bulhas normais. Ausculta pulmonar: estertores crepitantes e bolhosos, mais pronunciados nas bases. Frequência respiratória de 48 incursões/minuto e batimentos de asas do nariz, tiragem supraclavicular e intercostal.

Houve evolução tormentosa, com piora progressiva do quadro respiratório, acentuação da taquipnéia, agravamento da cianose periférica, grande ansiedade e agitação psicomotora. Recebia oxigênio úmido sob forma de macronebulização contínua, persistindo no entanto a piora. Rx de tórax revelou infiltrado difuso, com padrão de enchimento alveolar, predominando nos terços médios e inferiores dos pulmões. Gasometria: pH 7,54; PO<sub>2</sub> 50; PCO<sub>2</sub> 22; HCO<sub>3</sub> 25; BE +2,7;

Sat O<sub>2</sub> = 91% - em nova gasometria, hipoxemia persistente = PO<sub>2</sub> 52. Bioquímica - uréia 120mg% e creatinina 4,4mg%. Transferido para o Hospital Universitário da U.F.R.J., faleceu em poucas horas; por hemoptise franca e asfixia.

Caso 5 - J.A.O., 40 anos, branco, residente em Niterói, RJ, internado no H.U.A.P., em 13/04/88.

Doença iniciada dois dias antes, com febre e cefaléia, surgindo, a partir do segundo dia, mialgias e depois tosse, dor torácica, hemoptóicos, diarreia e icterícia. Informava que 15 dias antes do começo da doença fizera limpeza de vala de esgoto.

Exame físico - paciente lúcido, icterico (4+/4+), com hiperemia conjuntival. Temperatura axilar: 39°C. PA: 110/70mmHg. Pulso: 95 batimentos/minuto. Ausculta cardíaca: normal. Ausculta pulmonar: estertores crepitantes nas bases. Frequência respiratória: 25 incursões/minuto. Hepatoesplenomegalia e dor à compressão das massas musculares.

Exames - Leucometria de 13.000, com seis bastões, 79 segmentados e 15 linfócitos. Uréia 58mg%; creatinina 1,8mg%; K 3,6mEq/L; NA 140mEq/L; hematócrito 43%; Hb 13,7%; BT 19,2mg%; BD 16 mg%; AST 320uK/L; ALT 150uK/L; FA 37u/L. EAS proteinúria (3+); piúria, hematúria e cilindrúria. Urobilinogênio (3+). Rx de tórax: infiltrado intersticial e alveolar, difuso e bilateral (padrão misto). Gasometria arterial (ar atmosférico): pH 7,37; PCO<sub>2</sub> 33,4; PO<sub>2</sub> 39,1; HCO<sub>3</sub> 19,1.

Iniciado oxigênio, hidratação, bicarbonato e dopamina por hipotensão arterial. Na manhã seguinte, gasometria: pH 7,37; Pco<sub>2</sub> 33,4; PO<sub>2</sub> 39,1; HCO<sub>3</sub> 24. Bioquímica: U 105mg%; creatinina 3mg%; plaquetas 280.000/mm<sup>3</sup>; atividade de protrombina 72%; hematócrito 30%. Eletrocardiograma: distúrbios difusos da repolarização. No terceiro dia: agitação e hipoxemia arterial, a despeito do aumento da pressão positiva tele-expiratória (PEEP 7cm H<sub>2</sub>O). Continuou a piorar. À noite: óbito por parada cardíaco-respiratória.

Necrópsia - À macroscopia: pulmão direito pesando 1.360g e o esquerdo 1.140g. Aos cortes: infiltrado hemorrágico difuso em todo o parênquima de ambos os pulmões. À microscopia ótica: acentuada

congestão de capilares de septos alveolares, com moderado edema. Espaços alveolares infiltrados difusamente por hemácias e, em algumas áreas, abundante líquido de edema associado a material eosinofílico hialino que atapetava a parede alveolar (membrana hialina). Capilares pulmonares com agregado de fibrina em seu interior. Outros achados - Rins: necrose tubular aguda, nefrose colêmica e nefrite intersticial. Fígado: destrabeculação, colestase com presença de trombos biliares. Sinusóides congestos, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer. Espaço porta com infiltração linfoplasmocitária de moderada a intensa. Músculo esquelético (panturrilhas): necrose segmentar hialina de Zenker multifocal, acompanhada de componente hemorrágico. Coração: discreto infiltrado inflamatório mononuclear envolvendo pericárdio e endocárdio. Edema interfibrilar com congestão capilar e focos de hemorragia. Atrofia e hialinização de fibras. Encontrado ainda material fibrinoso em vasos de pequeno calibre, no fígado, pâncreas, supra-renal e musculatura esquelética, havendo, de permeio, elementos figurados no sangue.

Caso 6 - J.B.F., 60 anos, branco, casado, natural e residente em Niterói, RJ. Registro no H.U.A.P. n° 381.860.

Início da doença cinco dias antes da internação (03/03/88 no H.U.A.P.), com febre elevada, seguida de mialgias generalizadas. Notadas a seguir colúria e icterícia.

Na internação: paciente lúcido, eupnéico, icterico (2+/4+), hipohidratado e com hiperemia conjuntival bilateral. Temperatura axilar: 37,5°C. PA: 110/60mmHg. Pulso: 96 batimentos/minuto. Frequência respiratória: 28 incursões/minuto. Presença de estertores bolhosos em ambas as bases pulmonares. Discreto sopro sistólico (1+/4+) audível em foco mitral. Dor à compressão das panturrilhas.

Exames: Leucometria global 6.000; bastões 1; segmentados 86; linfócitos 12; plaquetas 43.000/mm<sup>3</sup>. Uréia 34%; creatinina 1,4%; BT 2,4mg%; BD 1,6mg%; AST 102uK/ml; ALT 64uk/ml; Na 147mEq/L; K 4,3mEq/L; Cl 104mE/L; CPK 606u/ml. Rx de torax: infiltrado intersticial no terço médio do pulmão direito. EAS proteinúria ++; urubilinogênio 4+.

No dia seguinte: dispnéia progressiva; aumento da icterícia; agravamento das lesões pulmonares, à ausculta e em novo Rx que mostrou infiltrado misto com predomínio nos terços médios e inferiores de ambos os pulmões. Instalado O<sub>2</sub> em forma de catéter nasal. Gasometria arterial pH 7,45; PCO<sub>2</sub> 27,8; PO<sub>2</sub> 56,1 HCO<sub>3</sub> 20,1; BE 15,5mg%. Plaquetas de 86.700/mm<sup>3</sup>. Com agravamento da dispnéia, foi transferido para o centro de diálise, falecendo em poucas horas.

Sorologia para leptospirose: positiva para o serovar *andamana*, em títulos elevados (1/1.600), e para o serovar *autumnalis* (1/200).

Não foi realizada necrópsia.

Os pacientes referidos nos casos de números um, cinco e seis são de Niterói. Note-se que todos esses três antecedem em cronologia os casos de números dois, três e quatro, datando, os distúrbios respiratórios caracterizados em Niterói, a partir de 1980<sup>31 35</sup>.

## DISCUSSÃO

A leptospirose é uma zoonose de distribuição universal<sup>5 14 21 23 24 27 28 29 30 32 42 57</sup>. Antes dos anos sessenta, a leptospirose humana era rara no Rio de Janeiro e somente casos esporádicos foram descritos<sup>25 26</sup>. A partir do início dessa década, seguindo-se às chuvas torrenciais de verão causadoras de inundações, surgiram surtos epidêmicos importantes que se sucederam em anos posteriores, sempre ligados aos temporais e inundações dessa estação chuvosa<sup>31 35 37 39 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54</sup>. Alguns anos antes de 1966, clínicos do Rio de Janeiro passaram a notar, nas instituições locais, um aumento do número de casos da doença, indicador de provável crescimento da endemia na região<sup>50 52 53 54</sup>. No Rio de Janeiro, “Grande Rio”, Niterói e adjacências, a doença passou de rara a comum, vindo a tornar-se uma importante causa de icterícia e ingressando sistematicamente no diagnóstico diferencial da mesma<sup>39 40 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54</sup>. Acontecimentos idênticos ocorreram em outras regiões do Brasil, alguns anos antes<sup>6 14 23 55</sup>. O que sucedeu a seguir foi o estabelecimento, nessas regiões, de mais uma importante endemia que, com o passar do tempo, vem crescendo paulatinamente, com sucessivos surtos epidêmicos, mantendo uma

nítida relação com os altos índices pluviométricos regionais<sup>15 35 37 39 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54</sup>.

Em sua grande maioria, os casos de leptospirose internados nos vários hospitais do Rio de Janeiro, “Grande Rio”, Niterói e regiões circunvizinhas são representados pelas formas ictericas da doença, com um percentual elevado constituído pela “síndrome de Weil”<sup>15 21 43 46 48 49 50 51 52 53 54</sup>.

Durante muitos anos, as características clínicas e anatomopatológicas da doença mantiveram-se estáveis, como atestam inúmeros trabalhos e até mesmo teses a respeito<sup>15 21 39 40 43 46 48 49 50 52 53 54</sup>, nos quais pouca ou nenhuma ênfase era prestada às manifestações respiratórias. Nos primeiros meses de 1988, chuvas torrenciais inundaram as cidades de Duque de Caxias, Nova Iguaçu, Nilópolis, Belfort Roxo, São João de Mereti e regiões da cidade do Rio de Janeiro próximas à baixada fluminense. Essas inundações permaneceram durante longo tempo e, com as cheias e falta de drenagem dos rios Pavuna, Meriti, Saracuruna e Sarapuí para a Baía de Guanabara, essa região tornou-se um grande “lago”. Ocorreu então que 1.117 enfermos de leptospirose foram internados nas diversas instituições das regiões, principalmente do Rio de Janeiro<sup>37 44 47 51</sup>. Começaram a ser vistas a partir de então as modificações clínicas da leptospirose em nosso meio, em pacientes, quase sempre oriundos das regiões atingidas pelas cheias, sendo os primeiros casos do Rio de Janeiro registrados alguns meses após essa grande epidemia.

Essas modificações têm consistido de hemoptise/s severa/s com dispnéia, de hemoptises maciças com asfixia e óbito, ou ainda da concomitância de hemoptise/s com síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), ou apenas de SARA; manifestações, todas, com potencial de evolução fatal.

Acompanhando a doença nessa região por mais de três décadas, não víamos essas alterações e tampouco eram as mesmas referidas nos numerosos trabalhos de diferentes instituições<sup>15 21 39 43 46 48 49 50 52 53</sup>. As formas anictéricas e as isentas de insuficiência renal eram por nós todos conhecidas como benignas e os critérios de formas graves de leptospirose caracterizavam-se pelas presenças de icterícia geralmente intensa, insuficiência renal aguda óligo/anúrica, torpor, coma e/ou convulsões, hipotensão arterial severa, choque ou distúrbios

hidroeletrólíticos graves, arritmias cardíacas e de infecções secundárias<sup>15 21 39 40 43 45 46 48 49 50 51 52 53</sup>.

Também em Niterói e regiões circunvizinhas foram notadas transformações idênticas que ficaram comprovadas em trabalhos clínicos e anatomopatológicos feitos em épocas diferentes e na mesma instituição (H. U. A. P.)<sup>35 39 40</sup>. Comparando cronologicamente nossas observações clínicas com as dessas publicações<sup>35 39 40</sup>, podemos afirmar que as primeiras ocorrências desses fenômenos em Niterói (início da década de 80) foram anteriores às do Rio de Janeiro. Em 1982, época também anterior à dos primeiros casos autóctones do Rio de Janeiro e Grande Rio, vimos um paciente de leptospirose, procedente das cercanias de Niterói, com grave comprometimento respiratório; e na epidemia de 1988, apenas nos deparamos com duas formas graves e fatais apresentando evidências concomitantes de SARA<sup>37 45</sup>. Seria a doença mais antiga em Niterói e áreas próximas? Seriam os índices endêmicos lá mais elevados? Sabemos que em Niterói a doença é, no mínimo, tão antiga quanto aqui no Rio de Janeiro e que, em razão da proximidade, as endemias e as epidemias muito se assemelham.

O fato é que as manifestações respiratórias têm sucessivamente aberto ou dominado a cena clínica e têm sido responsáveis por inúmeros óbitos; circunstância que somente conhecíamos através de literatura<sup>10 11 12 13</sup> e que, agora, tão seguidamente presenciada<sup>35 44 47</sup>, transformou-se em rotina entre nós. Modificou-se assim a face da doença em nosso meio, e os próprios conceitos que vínhamos mantendo a seu respeito<sup>35 39 40 44 46 47 48 49 50 52 53</sup> mudaram diante do surgimento dessas novas apresentações.

As alterações respiratórias no curso da leptospirose, bem conhecidas e provavelmente tão antigas quanto a própria doença, são basicamente representadas, na experiência de todos, por: tosse, dor de garganta; "estado gripal"; hemoptóicos; ocasionalmente, dor torácica e dispnéia ou presença de estertores pulmonares com infiltrados pulmonares; sendo por vezes relatadas hemoptises<sup>5 22 28 32 36 41 52 53 56 59</sup>.

Os distúrbios clínicos foram evidentemente acompanhados de alterações na patologia da doença e os fenômenos hemorrágicos macro- e microscópicos são muito mais acentuados nas

autópsias recentes do que nas antigas; o mesmo acontecendo com as próprias manifestações pulmonares da SARA<sup>35 39 40 44</sup>. Também sinais de coagulação intravascular disseminada (CID), principalmente nos pulmões, têm sido muito mais assinalados em necrópsias recentes<sup>35 39 40 44</sup>.

Esses distúrbios respiratórios têm surgido na abertura das manifestações clínicas ou de forma precoce e, quando o paciente que os apresenta é hospitalizado, são os mesmos a razão fundamental da internação; sendo impossível atribuí-los à sepse hospitalar ou a qualquer outro mecanismo a não ser à indução pela própria doença. Estas novas exteriorizações clínicas da leptospirose em nossa região têm sido, juntamente com a miocardite, as mais precoces causas de morte nesta patologia. Cabe-nos agora especular sobre a/s causa/s do fenômeno.

Muitos trabalhos têm enfatizado as alterações respiratórias clínicas, radiográficas e até mesmo funcionais, na leptospirose<sup>3 4 7 8 9 10 11 12 13 19 22 27 28 31 32 33 35 36 37 38 40 41 42 44 47 51</sup>. Outros, constituídos por relatos de caso/s ou séries, têm chamado atenção para a SARA e/ou as hemoptises, ou para a comunhão dessas situações<sup>7 8 9 10 11 12 13 22 27 31 33 35 36 37 38 40 41 42 44 47 62</sup>. É necessariamente acionada uma intrigada indagação - Qual/ais a/s causa/s destas modificações da doença? Carré e cols.<sup>10</sup> chamam atenção para o fato de serem as manifestações respiratórias graves, quase que exclusivamente, das áreas de endemia elevada. A mesma conclusão tiramos do trabalho de Ch'i-Nan e cols.<sup>12</sup>, com formas anictéricas de leptospirose em plantadores de arroz na china, onde alguns enfermos apresentaram sérias alterações respiratórias, tendo inclusive ocorrido óbito em quatro casos por tais distúrbios.

Após a maciça epidemia de fevereiro/março de 1988, na região da Baixada próxima ao Rio de Janeiro e na própria cidade do Rio nessas imediações, a persistência das inundações por longo tempo deve ter elevado as taxas da endemia na fase pós-epidêmica, fazendo-as atingirem níveis críticos favoráveis ao surgimento das alterações respiratórias. Estes fatos lembram fenômenos imunológicos que poderiam estar em jogo<sup>30 61</sup>, através dos mecanismos de sensibilização da própria vasculatura pulmonar que responderia às reexposições aos mesmos antígenos ou a antígenos parecidos, mediante sangramento; explicação perfeitamente plausível

em áreas de alta endemia.

Mecanismos iguais aos da síndrome de Goodpasture, ou seja, anticorpos antimembrana basal poderiam ser a causa<sup>16</sup> das lesões glomerulares e alveolares?

Uma das explicações para o surgimento do dengue hemorrágico é a teoria da infecção seqüencial (primo-infecção com vírus D<sub>1</sub>, sensibilizando, e infecção posterior pelo D<sub>2</sub>, desencadeando). Este mesmo fenômeno poderia ocorrer na leptospirose?

Qual o papel da CID pulmonar nesses quadros respiratórios? Poderia ser a gênese dos mesmos? Vários trabalhos negam a CID na leptospirose<sup>3 29 34 40</sup>. De Brito e cols.<sup>19 20</sup> encontraram, em animais de experimentação, alterações vasculares pulmonares importantes e microtrombos na microcirculação pulmonar, além de fenômenos hemorrágicos de vulto nessas vísceras. Aspectos muito parecidos foram assinalados nas necrópsias dos casos um e dois desta série, representados por formas anictéricas e isentas de insuficiência renal, que foram ambas a óbito por hemorragias pulmonares maciças e por SARA, com achado de microtrombos nos vasos pulmonares.

Como atua a glicolipoproteína descrita por Vihn e cols.<sup>60</sup> na patogenia dessas alterações? Por ação tóxica direta<sup>17 18</sup>? Que papel desempenham as próprias leptospiras? Seria através de ação citotóxica direta sobre os pulmões? Sendo as lesões pulmonares observadas precocemente na doença, a possibilidade de ação citotóxica direta das leptospiras é perfeitamente compreensível<sup>3 4 17 18 19 20 57 58</sup>. Mecanismos operados por citoquinas, como o TNF, que podem desencadear os fenômenos de coagulação intravascular pela atuação sobre as células endoteliais com liberação de ICAM-1 seriam a explicação?

Poderia ocorrer, nas regiões de alta endemia, exacerbação da virulência das cepas com modificações clínicas e patológicas?

Alves e cols.<sup>1 2</sup> admitem hipóteses mais atuais para a patogênese das lesões sistêmicas na leptospirose; propõem que as lesões dos órgãos mais intensamente acometidos decorram da ação direta sobre membranas das células parenquimatosas, inicialmente da leptospira e, a seguir, também de produtos granulosos de sua degradação por macrófagos, incluindo a glicolipoproteína. Num primeiro momento, tal ação levaria a distúrbios funcionais dessas membranas, só acarretando necrose

em fases tardias. A lesão dos vasos decorreria do mesmo processo operando-se nas células endoteliais. Tal dano vascular seria responsável direto pela diátase hemorrágica e indiretamente, através da hipoxia, pelo agravamento das lesões parenquimatosas dos órgãos acometidos.

Qualquer que seja a causa da patogenia das lesões parenquimatosas na leptospirose e qualquer que seja a origem das lesões pulmonares, é fato que a/s hemoptise/s maciça/s e a SARA inexistiam inteiramente em nossa região no passado, ao passo que hoje são duas importantes causas de morte nesta patologia. Suas presenças caracterizam padrões novos da doença, assim como mecanismos de morte desconhecidos até há bem pouco tempo em nossa experiência.

## SUMMARY

*Human leptospirosis, one of the main urban endemics/epidemics in Brazil, has dramatically grown in the last three decades, especially after floods caused by summer rains. This presentation describes recent changes in the clinical patterns of this pathology in our region, expressed by the emergence of massive haemoptysis and acute respiratory distress syndrome, or both conditions associated. The evident changes in the respiratory structures emerged as a serious life threat and death mechanisms, becoming the main cause of death in leptospirosis among us because of their high incidence. This new face of the disease demands a revision of current concepts about its seriousness and raises speculations about the pathogenesis of such alterations.*

*Key-words: Haemoptysis. Acute respiratory failure. Acute Respiratory distress syndrome. Leptospirosis.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves VAF. Leptospirose experimental em cobaia: contribuição de dados morfológicos e imuno-histoquímicos para a compreensão de sua patogenia. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1988.
2. Alves VAF, Siqueira AC, Pestana CB. Patologia da leptospirose. Análise crítica dos aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos relevantes para a compreensão da patogenia. Revista do Instituto Adolfo Lutz 49:75-80, 1989.
3. Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). American Journal of Pathology 40:393-423, 1962.

4. Arriaga AJD, Rocha AS, Yasuda P, De Brito T. Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea-pig (*L. ictero-haemorrhagiae*). Journal of Pathology 138:145-161, 1982.
5. Ashe WMF, Pratt-Thomas HP, Kumpe CS. Weil's disease - A complete review of American literature and an abstract of the world literature. Seven cases reports. Medicine 20:145-210, 1941.
6. Azevedo R, Correa MOA. Considerações em torno da epidemia de leptospirose na cidade de Recife em 1966: aspectos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos. Revista do Instituto Adolfo Lutz 28:85-111, 1968.
7. Bazin CH, Amstutz PH, Lataste-Dorolle CGC. Leptospiroses graves. Journée de réanimation de l'Hopitale Claude Bernard. Arnette Édit., Paris 61-98, 1970.
8. Berendsen HB, Rommes JH, Hylkema BS, Meinesz AF, Sluiter H. Adult respiratory failure with leptospirosis. Annals of Internal Medicine 101:402, 1984.
9. Burke BJ, Searle JF, Mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse haemoptysis. British Medical Journal 2:982, 1976.
10. Carré PH, Arvin-Berod C, Duval G, Michault A. Manifestations pulmonaires prédominantes au cours des leptospiroses ictero-hémorragiques. Revue de Maladies Respiratoires 2:343-349, 1985.
11. Ch'i L, Ts'ai-li M, Yun-chen C, Wei-ju C. Studies on anicteric leptospirosis. II. Observations on electrocardiograms. Chinese Medical Journal 84:291-298, 1965.
12. Ch'i-Nan W, Liu J, Ting-Feng C, Wei-ju C, Ming-Yi L, An-Ts'ai H. Studies on anicteric leptospirosis. I. Clinical manifestations and antibiotic therapy. Chinese Medical Journal 84:283-291, 1965.
13. Chin-Po W, Ching-Wu C, Feng-Lin L. Studies on anicteric leptospirosis. III. Roentgenologic observations of pulmonary changes. Chinese Medical Journal 84:298-306, 1965.
14. Correa MOA. Panorama atual das leptospiroses humanas no Brasil. Revista do Instituto Adolfo Lutz 33:55-72, 1973.
15. Correa Lima MB. Contribuição ao estudo do fígado na leptospirose. Tese de Livre Docência, Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1971.
16. Daoudal P, Mathieu P, Bloch B, Barale F. Leptospirose avec immunisation anti-membrane basal glomerulaire. Nouvelle Presse Médicale 7:3535-3537, 1978.
17. De Brito T, Bohn GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. Pathology 128:177-182, 1979.
18. De Brito T, Machado MM, Montans SD, Hoshino S, Freymuller E. Liver biopsy in human leptospirosis: a light and electron microscopy study. Virchows Archives of Pathologic Anatomy 342:61-69, 1967.
19. De Brito T, Morais CF, Yasuda PH, Lancellotti CP, Shimizu S, Yamashiro E, Alves VAF. Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 81:207-214, 1987.
20. De Brito T, Penna DO, Pereira VG, Hoshino S. Kidney biopsies in human leptospirosis: a biochemical and electron microscopy study. Virchows Archives of Pathologic Anatomy 343:124-125, 1967.
21. Duarte F. A biópsia muscular na leptospirose. Tese de Livre Docência, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1974.
22. Duval G, Michault A, Corbin JC, Arvin-Berod C, Carré P, Genin R. Syndrome de détresse respiratoire aiguë révélateur d'une leptospirose ictero-hémorragique. Deux observations. Presse Médicale 14:167, 1985.
23. Edelweiss EL. Leptospiroses humanas. Tese de Livre Docência de Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1962.
24. Edwards Ga, Domm BM. Human leptospirosis. Medicine 39:117-156, 1960.
25. Fialho A. Estudos sobre a espiroquetose íctero-hemorrágica no Rio de Janeiro. Arquivos de Higiene 6:29-35, 1936.
26. Fialho A. Sobre dois casos de doença de Weil no Rio de Janeiro. Contribuição ao seu diagnóstico diferencial. Arquivos de Higiene 8:37-57, 1938.
27. Gabinski C, Hauss S, Delluc G, Favarel-Garriques JC. Détresse respiratoire aigüe au cours des leptospiroses. Annales Françaises sur Anesthésie et Réanimation 1:573-581, 1982.
28. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. New England Journal of Medicine 273:857-864, 1965.
29. Koppisch E, Bond WM. The morbid anatomy of human leptospirosis: a report of thirteen fatal cases. In: Abstracts of the Symposium on leptospirosis - Medical Science Publications, Government Printing Office, Washington p.83-105, 1953.
30. Lai KK, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR. Renal lesions in leptospirosis. Australian & New Zealand Journal of Medicine 12:276-279, 1982.
31. Lazera M, Rios Gonçalves AJ, Domingos EA. Problemas respiratórios na leptospirose. Arquivos Brasileiros de Medicina 56:278-280, 1982.
32. Lee REJ, Terry SI, Walker TM, Urquhart AE. The



- chest radiograph in leptospirosis in Jamaica. *British Journal of Radiology* 54:939-943, 1981.
33. Levrat M, Despierres G, Ollagnier C, Lanternier G. Les manifestations pulmonaires de la spirochétose ictéro-hémorragique. *Lyon Medecale* 184:7-9, 1950.
  34. Lomar AV. Estudo das alterações da hemostasia na leptospirose, Tese de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1989.
  35. Manhães de Carvalho JE. Comprometimento pulmonar na leptospirose, Tese de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1989.
  36. Manigand G, Auzépi PH, Delmare J, Deparis M. Les manifestations pulmonaires des leptospiroses. *Semaine des Hôpitaux Paris* 40:2670-2673, 1964.
  37. Mascarenhas LF, Rios Gonçalves AJ, Cunha RQ, Menezes JA, Cruz AM, Teixeira LM, Correa JC, Azevedo F. Manifestações respiratórias na leptospirose. *Arquivos brasileiros de Medicina* 65:49-51, 1991.
  38. Nery LE, De Paula AB, Nakatami J, Santos ML, Ratto OR. Clinical, radiological and functional pulmonary manifestation in patients with leptospirosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 19:366-373, 1977.
  39. Pereira da Silva JJ. Formas graves de leptospirose. Contribuição ao seu estudo clínico. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Niterói, 1974.
  40. Pereira da Silva JJ, Paiva LM, Guedes e Silva JB, Alves Netto B. Estudo do comprometimento pulmonar na doença de Weil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18:387-392, 1976.
  41. Poh SC, Soh CS. Lung manifestations in leptospirosis. *Thorax* 25:751-755, 1970.
  42. Ramachandran S, Perera MVF. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. *Transactions Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 71:56-59, 1977.
  43. Ramos Filho CF, Vieira W, Martins FSV, Leptospirose. *Ars Curandi* 17:129-139, 1984.
  44. Rios Gonçalves AJ, Capone D, Paz NA, Paulo RVV, Dias TBCM, Lago VCC, Carvalho LMA. Leptospirose. Observações sobre as mudanças dos padrões clínicos no Rio de Janeiro após a grande epidemia de 1988. Quais as causas? Síndrome de angústia respiratória e hemoptise/s, dois fenômenos novos entre nós. *Arquivos brasileiros de Medicina* 64:389-397, 1990.
  45. Rios Gonçalves AJ, Cunha RQ, Seabra JJ, Passoni LFC, Takahashi C, Souza DS, Castro MAM, Matos A. Leptospirose. Reflexões sobre o espectro grave. *Arquivos brasileiros de Medicina* 63:453-459, 1989.
  46. Rios Gonçalves AJ, Façanha MC, Santos JRP, Santos JW, Lima JMC, Andrade J. Leptospiroses: formas graves. Uma emergência em doenças infecciosas. *Arquivos brasileiros de Medicina* 58:320-323, 1984.
  47. Rios Gonçalves AJ, Giordani MLL, Cardoso FLL, Sidi LC, João Filho EC, Miranda MV, Seabra JJ, Brum MC. Hemoptise/s e síndrome de angústia respiratória aguda como expressões clínicas dominantes no curso da leptospirose. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 64:135-137, 1990.
  48. Rios Gonçalves AJ, Lazera MS, Pinto AMM, Andrade J. Leptospiroses: visão das formas graves. Estudo de 38 casos numa série de 124 do Hospital Estadual São Sebastião. *Arquivos brasileiros de Medicina* 57:213-216, 1983.
  49. Rios Gonçalves AJ, Lazera MS, Pinto AMM, Melo JCP, Teixeira CRV, Costa IC, Andrade J, Santos AR, Veras FMF, Duarte F. Leptospiroses - Revisão de 90 pacientes internados no Hospital Estadual São Sebastião (Rio de Janeiro) no período de janeiro/76 a dezembro/77. *Folha Médica* 82:93-102, 1981.
  50. Rios Gonçalves AJ, Lins DO, Susuki LE, Duarte F, Ferreira M, Andrade J. O fígado nas leptospiroses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 5:67-98, 1971.
  51. Rios Gonçalves AJ, Pinheiro PM, Boa Nova CP, Mello K, Takiuti MT, Monteiro SM, Azevedo FF, Machado MAT, Stavola M, Santos CC, Bastos MO. Manifestações clínicas e radiológicas pulmonares na leptospirose benigna, durante surto epidêmico no Rio de Janeiro. Algumas nótulas sobre a epidemia. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 64:69-73, 1990.
  52. Rios Gonçalves AJ, Santino Filho F, Duarte F. Doença de Weil. Aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos de 14 casos. *Boletim do Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado* 19:147-166, 1967.
  53. Rios Gonçalves AJ, Santino Filho F, Quagliato Jr R, Susuki LE. Formas graves da síndrome de Weil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 3:95-100, 1969.
  54. San Juan F, Duarte F, Treiger M, Rios Gonçalves AJ. Aspectos histológicos e funcionais do fígado na leptospirose íctero-hemorrágica. *Hospital* 74:95-118, 1968.
  55. Silva RM. Estudo clínico e laboratorial da leptospirose íctero-hemorrágica (Doença de Weil). Tese de Livre Docência de Clínica Médica, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1966.
  56. Silverstein CM. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Radiology* 61:327-334, 1953.
  57. Sitprija V, Evans H. The kidney in human leptospirosis. *American Journal of Medicine* 49:780-789, 1970.
  58. Sitprija V, Pipatanagul V, Mertonidjojo R, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and

- experimental studies. *Kidney International* 17:827-836, 1970.
59. Thiry P, Ablard G, Larcan A. Une manifestation rare de leptospirose: la miliaire pulmonaire. *Presse Medicale* 63:729-730, 1955.
60. Vihn T, Adler B, Fayne S. Glycolipoprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. *Journal of General Microbiology* 132:111-123, 1986.
61. Yasuda PH, Shimizu SH, Yamashiro EH, De Brito T. Experimental leptospirosis (*L. interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*) of the guinea-pig: leptospiral antigen gamma globulin and complement C<sub>3</sub> detection in the kidney. *Experimental Pathology* 29:35-43, 1986.
62. Zaltzman M, Kallembach JM, Goss GD, Lewis M, Zwi S, Gear JHS. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira canicola* infection. *British Medical Journal* 238:519-520, 1981.