

Insuficiência renal aguda associada à leptospirose

Leptospirosis-associated acute kidney injury

AutoresElizabeth De Francesco
Daher^{1,2}Krasnalhia Lívia
Soares de Abreu³Geraldo Bezerra da
Silva Junior^{1,2}¹Disciplina de Nefrologia
da Faculdade de
Medicina da Universidade
Federal do Ceará – UFC
²Programa de Pós-
-Graduação em Ciências
Médicas, Faculdade de
Medicina, UFC³Liga de Nefrologia da
Faculdade de Medicina
da UFCData de submissão: 27/02/2010
Data de aprovação: 21/08/2010**Correspondência para:**Dra. Elizabeth De Frances-
co Daher
Rua Vicente Linhares, 1198.
Fortaleza – Ceará – Brasil.
CEP: 60135-270
Tel: 55 (85) 32249725.
E-mail: ef.daher@uol.com.
brO referido estudo foi reali-
zado no Departamento de
Medicina Clínica, Disciplina
de Nefrologia, Faculdade
de Medicina, Universidade
Federal do Ceará.**Suporte financeiro:**Conselho Nacional de
Desenvolvimento Científico
e Tecnológico -CNPqDeclaramos a inexistência
de conflitos de interesse.**RESUMO**

A leptospirose é a zoonose mais impor-
tante do mundo. Os pacientes são tipi-
camente homens jovens. Vários fatores
estão envolvidos na insuficiência renal
aguda (IRA) na leptospirose, incluindo
ação nefrotóxica direta da leptospira, hi-
perbilirrubinemia, rabdomiólise e hipovo-
lemia. Os principais achados histológicos
são nefrite intersticial aguda e necrose
tubular aguda. A IRA na leptospirose é
geralmente não oligúrica e hipocalêmica.
Alterações da função tubular precedem
a queda na taxa de filtração glomerular,
o que poderia explicar a alta frequência
de hipocalemia. O tratamento antibiótico
é eficaz nas fases precoces e tardias e/ou
graves. Para pacientes críticos com IRA
na leptospirose, as seguintes condutas são
recomendadas: hemodiálise precoce e diá-
ria; baixa infusão de volume (devido ao
risco de hemorragia pulmonar), e estra-
tégias de proteção pulmonar. A mortali-
dade na IRA associada à leptospirose está
em torno de 22%.

Palavras-chave: leptospirose, insuficiência
renal aguda, sinais e sintomas, patologia,
terapêutica.

[J Bras Nefrol 2010;32(4): 408-415]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Leptospirosis is the most important zoo-
nosis in the world. Patients are typically
young men. Several factors are involved
in acute kidney injury (AKI) in leptospiro-
sis, including direct nephrotoxic action of
the leptospira, hyperbilirubinemia, rhab-
domyolysis and hypovolemia. The major
histological findings are acute intersti-
tial nephritis and acute tubular necrosis.
Leptospirosis-induced AKI is usually non-
oliguric and hypokalemic. Tubular func-
tion abnormalities precede a decline in the
glomerular filtration rate, which could
explain the high frequency of hypokale-
mia. Antibiotic treatment is efficient in
the early and late and/or severe phases.
For critically ill leptospirosis patients, the
following measures are recommended:
early and daily hemodialysis; low volume
infusion (due to the risk of pulmonary he-
morrhage); and lung-protective strategies.
Mortality in leptospirosis-associated AKI
is around 22%.

Keywords: leptospirosis, acute kidney
failure, signs and symptoms, pathology,
therapeutics.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose causada por
micro-organismo do gênero *Leptospira*,
um espiroqueta aeróbico obrigatório de
ampla distribuição mundial, com duas
espécies: *L. interrogans* (patogênica) e *L.*
biflexa (não patogênica e saprofítica).
O complexo *L. interrogans* é composto por
23 sorogrupos e aproximadamente 210 so-
rovariantes.^{1,4} A mesma sorovariante pode
induzir diferentes apresentações clínicas.⁵

O principal reservatório da leptospira
é o rato, principalmente nas áreas urba-
nas. A transmissão para o homem ocorre
através de contato direto com sangue, te-
cidos, órgãos ou urina de animais infec-
tados, ou por meio do contato indireto,
quando a mucosa ou pele lesada entra em
contato com água contaminada.^{1,2,6,7} Nos
países tropicais, é uma doença de caráter
endêmico, e os surtos ocorrem durante a
estação chuvosa, coincidindo com áreas
inundadas.³ A incidência de leptospirose

em alguns países endêmicos está aumentando. Na Tailândia, por exemplo, a incidência relatada aumentou 30 vezes entre 1995 e 2000.⁸ No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que entre 1996 e 2005 foram notificados 33.174 casos de leptospirose, e, em 2007, foram notificados 1.547 casos, a maioria na região sul (45,7%) (<http://www.datasus.gov.br>).

O período de incubação até o aparecimento dos sintomas é, em média, de 15 dias. As manifestações clínicas da leptospirose podem ser agrupadas da seguinte forma: (I) doença febril anictérica autolimitada (85%-90% dos casos), (II) síndrome de Weil caracterizada por icterícia, insuficiência renal, hemorragia e miocardite com arritmias (5%-10% dos casos), (III) meningite/meningoencefalite e (IV) hemorragia pulmonar com insuficiência respiratória.^{1,9} O curso clínico da doença pode ser dividido em duas fases, a fase inicial tem duração de 3 a 7 dias. Os indivíduos apresentam febre alta, calafrios, cefaleia intensa e, posteriormente, anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar, bem como mialgia mais pronunciada na região da panturrilha. A febre é de 38°C a 39°C e remite após 4 a 7 dias do início dos sintomas. Nessa fase, é possível isolar a leptospira no sangue. Em alguns casos (cerca de 20%), apresentam retorno dos sintomas após um período de 1 a 3 dias, iniciando a fase imune da doença, que tem duração de 4 a 30 dias. Nesta fase, sintomas mais graves, como meningite e uveíte, podem ocorrer. Anticorpos IgM são comumente encontrados nessa fase, e a gravidade da leptospirose está associada à intensidade da resposta imune humoral do hospedeiro.^{2,10}

A leptospirose é uma vasculite infecciosa. Na forma grave, os pacientes podem desenvolver alterações hemodinâmicas secundárias à hipovolemia devido à desidratação e aos efeitos diretos das toxinas que lesam o endotélio vascular e aumentam a permeabilidade.¹⁰

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e nos dados epidemiológicos, sendo confirmado por testes laboratoriais. O diagnóstico clínico pode ser difícil, havendo possibilidade de confusão com dengue, febre hemorrágica por hantavírus, meningite viral ou bacteriana, malária ou hepatites virais. A presença de hipocalemia, um achado inicial e característico de leptospirose, pode apontar o diagnóstico. O diagnóstico definitivo é dado pelo isolamento da leptospira, porém esse é um método difícil, pois necessita de longo período de cultura, permitindo, muitas vezes, apenas um diagnóstico retrospectivo. A detecção de anticorpos IgM por imunoensaio-enzimático (ELISA) é muito sensível e específica (aproximadamente 90% para

ambos), embora apresente sensibilidade menor (39%-72%) durante a fase aguda. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é precoce e sensível, mas seu custo elevado e a necessidade do controle de alta qualidade são as principais dificuldades para a sua aplicação. O método laboratorial mais usado para o diagnóstico da leptospirose é o teste de aglutinação microscópica (MAT), realizado a partir de duas amostras de sangue coletadas com 2 semanas de intervalo entre elas. Os resultados são considerados positivos quando os títulos de anticorpos são quatro vezes superiores ao valor de referência. Sua eficácia foi recentemente investigada pela Sociedade Internacional de Leptospirose, e a taxa de resultados falso-negativo encontrados foi de 13%.²

ACOMETIMENTO RENAL

EPIDEMIOLOGIA

Nos países desenvolvidos, a leptospirose é uma causa incomum de insuficiência renal aguda (IRA).¹¹ No entanto, em países tropicais, onde é endêmica, a leptospirose é uma importante causa de IRA. A incidência de IRA varia de 10% a 60%, dependendo da gravidade da doença, idade e definição de IRA.¹² Em alguns países, como Tailândia e Singapura, a leptospirose é responsável por mais de 20% dos casos de IRA.¹³ No Estado de São Paulo, Brasil, 7.374 casos foram notificados nos últimos 10 anos, correspondendo a 22,3% de todos os casos no Brasil (<http://www.cve.saude.sp.gov.br>, acesso janeiro/10/2008). No Hospital das Clínicas de São Paulo, entre os 6.777 casos de IRA graves tratados no mesmo período, apenas 60 tiveram leptospirose, uma prevalência de 0,89% (Abdulkader RCRM, dados não publicados). Esta percentagem pode ser observada em hospitais similares em países mais desenvolvidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O envolvimento renal na leptospirose pode variar de um curso subclínico, com leve proteinúria e alterações do sedimento urinário, a um quadro de IRA grave. Leucócitos e eritrócitos são vistos no sedimento urinário. Proteinúria, quando presente, geralmente é menor que 1 g/24h. Pigmentos biliares e cilindros granulares também podem ser vistos.¹²

IRA se apresenta frequentemente com rápida elevação da ureia e creatinina séricas e podem estar associadas com icterícia. Insuficiência renal nos pacientes hiperbilirrubinêmicos representa uma forma grave, muitas vezes com oligoanúria.¹²

A IRA devido à leptospirose geralmente se apresenta de forma não oligúrica e com hipocalemia, que

pode ser detectada em 41% a 45% dos pacientes com leptospirose associada à IRA.¹⁴

Em estudo recente, 58 pacientes com leptospirose e IRA apresentaram diátese hemorrágica (80%), insuficiência hepática (72%), insuficiência respiratória (38%), insuficiência circulatória (33%), pancreatite (25%) e rabdomiólise (5%)¹⁵. Hipotensão arterial é comum.^{16,17} O estado hemodinâmico e as alterações na maioria dos pacientes com quadro grave de leptospirose são semelhantes ao que se observa nos pacientes com sepse. Devido à vasodilatação sistêmica, níveis de aldosterona e hormônio antidiurético estão elevados no plasma. Ocorre vasoconstricção renal e diminuição da diurese.¹⁸

Disfunções tubulares, principalmente do túbulo proximal, são muito comuns, mesmo na ausência de IRA. Alterações como bicarbonatúria, glicosúria, diminuição da reabsorção proximal de sódio e excreção de ácido úrico e fosfato têm sido observadas, podendo persistir déficit de concentração urinária por períodos prolongados.¹⁹

A hipocalemia é um achado frequente na IRA da leptospirose, podendo ser verificada em 45% a 74% dos pacientes na admissão hospitalar, sendo necessária a reposição endovenosa de potássio em 80% dos casos. Na IRA da leptospirose mesmo os pacientes oligúricos não costumam apresentar hipercalemia. A hipocalemia é o achado laboratorial mais característico da IRA da leptospirose. Seguro *et al.*¹⁴ mostraram que a IRA da leptospirose era geralmente não oligúrica e evidenciaram hipocalemia em 45% dos casos. Desta maneira, a IRA da leptospirose, independente da gravidade, do hipermetabolismo, da rabdomiólise, da acidose e da oligúria, caracteriza-se por ser normo ou hipocalêmica. Esta é uma característica importante da IRA por leptospirose no momento do seu diagnóstico.

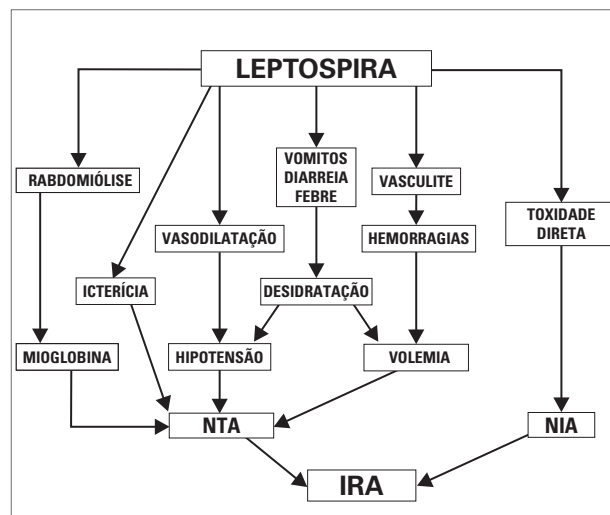
Outra característica precoce da insuficiência renal são os achados ultrassonográficos que mostram rins aumentados de tamanho, com ecogenicidade do parênquima relativamente normal, indicando nefrite tubulointersticial.²⁰ Os rins voltam ao seu tamanho normal após tratamento eficaz da leptospirose.²¹

FISIOPATOLOGIA

O comprometimento renal é uma complicação frequente nos pacientes com a forma grave da leptospirose, caracterizado principalmente por uma associação de dano intersticial e tubular.²²

Os principais fatores envolvidos na patogênese da IRA na leptospirose são ação nefrotóxica direta da

Figura 1. Fisiopatologia da IRA na leptospirose.



Adaptado de Abdulkader & Silva.⁵⁶

leptospira e ação das toxinas com indução da resposta imune. Alterações hemodinâmicas, icterícia e rabdomiólise também estão associadas à gênese da IRA na leptospirose (Figura 1).

NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

Estudos experimentais têm mostrado que a IRA está associada à presença da leptospira no tecido renal, desencadeando um processo de nefrite intersticial aguda (NIA), que é o principal mecanismo causador de IRA nesta doença.²² Alguns estudos sugerem que a NIA ocorre depois do dano tubular. Pacientes que morreram com uma semana de doença exibiam necrose tubular aguda (NTA) e edema celular, enquanto que aqueles que foram a óbito com 2 ou 3 semanas de doença apresentavam edema intersticial e NTA, e os que morreram após 3 semanas apresentavam nefrite intersticial severa e difusa.²² Ambas as lesões estão associadas à presença de antígenos da leptospira no tecido renal. A presença da bactéria no mesângio e no interstício renal já foi observada em estudos experimentais, de 3 a 6 horas após a inoculação de *L. icterohaemorrhagiae*. A passagem da leptospira através do capilar glomerular causa uma proliferação discreta e transitória do mesângio. Alterações glomerulares são muito discretas, com proliferação mesangial leve.

EFEITO DIRETO DA LEPTOSPIRA

Estudo renal após a inoculação de leptospirose em ratos demonstrou que a rota de entrada ocorre por penetração da luz capilar no segundo dia e que a sua entrada no tecido intersticial causando a edema e infiltração celular ocorre do quarto ao oitavo dia. Pode-se identificar a leptospira aderida à superfície epitelial dos

túbulos renais após a primeira semana e no lúmen tubular na segunda semana.²³

Antígenos da leptospira são encontrados nas células do túbulo proximal e na forma de grandes aglomerados extracelulares no interstício.²⁴ Podem ser vistos também focos de NTA.

A membrana externa da leptospira contém componentes antigênicos incluindo lipoproteínas, lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, endotoxinas que podem ser responsáveis pela insuficiência renal, levando a disfunção tubular e inflamação. Várias proteínas da membrana externa (OMPs) de espécies patogênicas foram identificadas e localizadas nos túbulos proximais e interstício de animais infectados.²⁵

A proteína de membrana externa mais importante expressa durante a infecção é a LipL32, que afeta diretamente as células tubulares proximais, aumentando consideravelmente a expressão de genes e proteínas pró-inflamatórias, como a óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), a proteína quimiotática de monócitos-1 (CCL2/MCP-1), as células T (RANTES) e o fator de necrose tumoral (TNF- α). A quimiocina CCL2/MCP-1 é um dos fatores mais importantes no início da infiltração de células monocíticas na nefrite intersticial, enquanto o TNF- α , uma citocina inflamatória, é uma mediadora de endotoxemia.

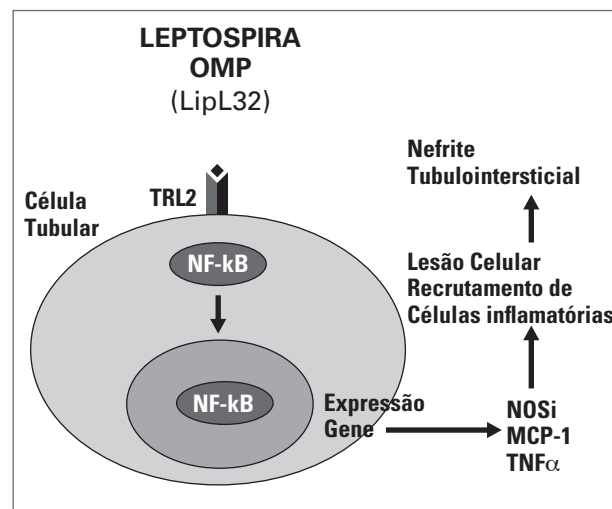
Para que ocorra a estimulação de iNOS, CCL2/MCP-1 pela OMP, LipL32 em particular, deve haver nas células dos túbulos proximais a presença de receptores "Toll-like", proteína específica que reconhece padrões moleculares de patógenos atuando como a primeira linha de defesa da imunidade inata gerando resposta inflamatória inicial, neste caso especificamente o TLR2.²⁶

Em resumo, a OMP se liga ao TLR2 nas células do túbulo proximal que levam à ativação do fator nuclear NF- κ B, que estimula a produção de CCL2 / MCP-1 e CXCL2/MIP-2 para recrutamento de células inflamatórias. O NF- κ B também está associado ao aumento da iNOS e do TNF- α nas células do túbulo proximal (Figura 2).²⁷

IRA PRÉ-RENAL E ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

A IRA na leptospirose também pode ter um componente pré-renal. Pode ser observada hipotensão, devido à redução da resistência vascular sistêmica e à desidratação.¹⁸ A desidratação é um achado frequente, sendo secundária à ocorrência de febre, vômitos e diarreia.^{14,28,29} A hipotensão pode ser exacerbada pelo déficit na reabsorção de sódio no túbulo proximal, característico da leptospirose. Após reposição volêmica, há melhora do quadro clínico. Estudos mostram que

Figura 2. Desenho esquemático da indução e sinalização do NF- κ B da nefrite tubulointersticial causada pela leptospirose.



OMP = proteína da membrana externa; LipL32 = Antígeno lipoproteína da Leptospira; TRL2 = receptor *toll-like*; NF- κ B = fator nuclear de transcrição κ B. Adaptado de Yang *et al.*²⁰

mais de 50% dos pacientes com leptospirose e IRA respondem à hidratação venosa, com melhora da uremia e da oligúria. A hipovolemia pode induzir um aumento da aldosterona e do cortisol, apesar da hipocalcemia.³⁰ Fenômenos hemorrágicos atribuídos sobretudo à lesão endotelial também contribuem para a ocorrência de hipovolemia. A trombocitopenia pode exacerbar a tendência a sangramento.³¹ Em estudo realizado na Tailândia, com pacientes com a forma grave de leptospirose, foram evidenciados três padrões de alterações hemodinâmicas.¹⁸ O primeiro padrão, observado em 60% dos casos, foi caracterizado por aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica, resultando em hipotensão (padrão semelhante ao que ocorre na sepse e na malária). As alterações hemodinâmicas deste padrão têm início com a ocorrência de vasodilatação periférica, induzida por citocinas e outros mediadores, sobretudo óxido nítrico.¹⁸ O segundo padrão, observado em 20% dos casos, foi caracterizado por débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e pressão arterial normais, mas com resistência vascular pulmonar aumentada. A elevação da resistência vascular pulmonar pode ser causada por vários fatores, incluindo edema perivascular e fatores humorais, como leucotrienos e tromboxane A2.¹⁸ O terceiro padrão foi caracterizado por aumento da resistência vascular sistêmica, resistência vascular pulmonar normal e débito cardíaco relativamente diminuído, quando comparado a outros pacientes. O relativo baixo débito cardíaco pode ser causado por hipovolemia ou miocardite, que é descrita nas formas graves de leptospirose.¹⁸

HIPERBILIRRUBINEMIA

A icterícia está presente em praticamente todos os casos de leptospirose grave, também contribuindo para a ocorrência de IRA. Níveis elevados de bilirrubinas levam a alterações da função renal. Sitprija *et al.*,³² analisando pacientes com icterícia obstrutiva por colangiocarcinoma, observaram que aqueles com bilirrubina sérica total maior que 26 mg/dL apresentavam diminuição da filtração glomerular e da capacidade de concentração urinária. Níveis elevados de bilirrubina são comuns na forma grave da leptospirose e estão associados à presença e gravidade da IRA.

RABDOMIÓLISE

Mialgia tem sido observada em quase todos os casos de leptospirose, mas rabdomiólise, detectada através da elevação dos níveis de creatinoquinase (CK) tem sido descrita em 45% a 62% dos casos.^{10,19,33} A associação entre rabdomiólise e IRA está bem estabelecida.^{34,35} Os principais mecanismos de insuficiência renal secundária à rabdomiólise são vasoconstrição renal, obstrução tubular e toxicidade direta da mioglobina.³⁴ O papel da rabdomiólise na gênese da IRA da leptospirose não é tão evidente. Níveis elevados de CK são encontrados mais frequentemente nos pacientes com IRA grave do que naqueles com IRA leve, o que sugere que a rabdomiólise possa contribuir para a gravidade da IRA.¹⁹

ALTERAÇÕES TUBULARES

A IRA da leptospirose caracteriza-se por ser não oligúrica, com níveis séricos de potássio normais ou diminuídos, em contraste com a IRA de outras causas infecciosas, como malária, difteria e meningococemia.^{36,37,38} Estudos experimentais e clínicos mostram que esses achados são decorrentes da lesão do túbulo proximal e da resistência do ducto coletor medular à vasopressina.^{14,30,39} A lesão do túbulo proximal leva à diminuição na reabsorção proximal de sódio. A resistência do ducto coletor medular à vasopressina leva a defeito de concentração urinária, causando poliúria. O aumento da secreção de potássio no túbulo distal parece ser determinado pelo aumento do fluxo urinário e pelo elevado aporte de sódio ao túbulo distal, e parece ser potencializado por níveis elevados de aldosterona e cortisol.³⁰ Esses achados mostram haver predomínio da disfunção do túbulo proximal e uma integridade relativa dos segmentos distais do néfron quanto à manipulação tubular de sódio e potássio. As proteínas da membrana externa da leptospira, como a LipL32, ativam cascatas dependentes de receptores “*Toll-like*”, que levam à ativação do fator de transcrição nuclear

kappa B, quinases ativadas e citocinas, com subsequente dano tubular. A ativação desses mecanismos explica a desregulação dos transportadores de sódio nos rins de pacientes infectados pela *Leptospira*.^{40,41} As alterações tubulares precedem a queda da taxa de filtração glomerular na leptospirose. Em estudo experimental recente, foram investigadas as alterações nos transportadores de sódio no rim e no pulmão de ratos com leptospirose. Foi evidenciado que os animais infectados apresentavam significativa redução da expressão da isoforma 3 do trocador Na⁺/H⁺ (NHE3) no túbulo proximal, aumento da expressão do cotransportador Na⁺K⁺2Cl (NKCC2) e redução da expressão de aquaporina 2 (AQP2) na medula dos animais infectados.⁴¹ No pulmão destes mesmos animais, foi observada redução significativa da expressão da subunidade alfa dos canais epiteliais de sódio (α -ENaC), o que sugere um papel central desta alteração no edema pulmonar observado na leptospirose, uma vez que o transporte de sódio exerce papel central no controle do edema alveolar.⁴¹ Clinicamente, estas alterações são traduzidas pelas manifestações de insuficiência renal não oligúrica, com aumento da fração de excreção de sódio e potássio, associados à congestão pulmonar.

Estudos experimentais mostram que mesmo na ausência de insuficiência renal pode haver disfunção tubular na leptospirose. Em estudo com porcos-da-índia infectados com leptospira, foi demonstrada fração de excreção de potássio elevada e baixa osmolaridade urinária. Os ductos coletores destes animais mostraram-se resistentes à ação da vasopressina.³⁹ Recentemente, foi demonstrada em estudo clínico com 20 pacientes infectados por leptospirose a presença de proteinúria em todos os casos, hipermagnesiúria em 75%, reabsorção tubular reduzida em 50% e redução da reabsorção de fosfato em 45% dos pacientes.⁴³

TRATAMENTO

ANTIBIOTICOTERAPIA

O diagnóstico e a instituição de terapia adequada precocemente são os pontos mais importantes na leptospirose. Não há consenso quanto ao uso de antibióticos para tratamento da leptospirose.⁴⁴⁻⁴⁸ Uma meta-análise recente não encontrou evidência suficiente para indicar o uso de antibióticos na leptospirose, concluindo, entretanto, que a antibioticoterapia nesta doença parece ter mais benefício que prejuízo.⁴⁴ Em estudo experimental recente foi avaliada a expressão do trocador Na⁺/H⁺ do túbulo proximal (NHE3) e do cotransportador Na⁺K⁺2Cl (NHCC2) em *hamsters* com leptospirose

tratados e não tratados com ampicilina. Os antígenos da leptospira e a expressão dos transportadores renais foram avaliados através de imuno-histoquímica e da quantificação do ácido tiobarbitúrico (TBARS). O tratamento antibiótico esteve associado a redução significativa dos antígenos da leptospira, expressão normal dos transportadores NHE3 e NKCC2 e níveis reduzidos de TBARS.⁴²

Entretanto, estudos clínicos têm demonstrado que a antibioticoterapia é eficiente nas fases inicial e tardia da doença.⁴⁹ A partir da recomendação da Organização Mundial da Saúde de 2003, a leptospirose grave deve ser tratada com penicilina endovenosa (1.500.000 U a cada 6h), ceftriaxone (1g uma vez ao dia) ou cefotaxime (1g a cada 6h), todos apresentando eficácia equivalente.^{50,51} A antibioticoterapia deve ser mantida por 7 dias. Antibióticos de uso oral, como doxiciclina, amoxicilina, ampicilina, eritromicina ou azitromicina são efetivos nos casos menos graves de leptospirose como alternativa para pacientes que não possuem envolvimento de órgãos vitais e possam ser tratados ambulatorialmente.^{51,52} A doxiciclina tem sido utilizada principalmente como profilaxia em seres humanos.⁵¹

Reação de Jarisch-Herxheimer (JH) pode ocorrer devido ao uso de penicilinas, bem como o surgimento de febre e hipotensão. Toxinas liberadas na lise das leptospirosas pelo antibiótico podem induzir a produção e liberação de citocinas. O surgimento da síndrome JH não contraindica a antibioticoterapia.^{53,54}

CUIDADOS INTENSIVOS

A forma severa da leptospirose (Doença de Weil) requer cuidados intensivos, sobretudo com relação à função renal, incluindo a possibilidade de diálise. Hipotensão e hipovolemia são fatores importantes que levam à IRA e estão presentes na maioria dos pacientes. Estas condições precisam ser imediatamente revertidas. Hidratação oral é a primeira escolha. Administração de solução salina endovenosa, nos casos mais graves, deve ser feita de forma cuidadosa para evitar hipervolemia e complicações pulmonares. Pacientes com suspeita de hemorragia pulmonar devem ser admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) e colocados em ventilação mecânica com baixos volumes correntes e alta pressão positiva expiratória final (PEEP) após manobras de recrutamento.

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Estudos recentes têm mostrado o benefício da diálise precoce na leptospirose, com redução das taxas de mortalidade.⁵⁵ Em estudo realizado em São Paulo, com 33 pacientes com leptospirose internados em

uma UTI, foi observada redução significativa da mortalidade no grupo de pacientes que fizeram diálise precoce (na admissão) e diária, em comparação com o grupo que recebeu diálise em dias alternados de início tardio (16,7% vs. 66,7%).⁵⁵

Não existe consenso sobre a melhor modalidade dialítica na leptospirose, e todas as modalidades já foram utilizadas, incluindo hemodiálise, diálise peritoneal e hemoperfusão.⁵⁶ Uma revisão recente de casos de leptospirose associada à IRA na Tailândia mostrou que terapias como hemodiálise e hemofiltração, quando comparadas à diálise peritoneal padrão, estão associadas a menor mortalidade, menor tempo de recuperação e mais rápida redução dos níveis séricos de bilirrubina, ureia, creatinina.⁵⁷

RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Na forma anictérica, ocorre recuperação da função renal espontaneamente em alguns dias ou uma semana. Normalização dos níveis de ureia e creatinina plasmática geralmente ocorrem na segunda semana da doença concomitante ao aumento do número de plaquetas e queda dos níveis de bilirrubina.² Estudo prospectivo avaliando função renal a longo prazo de 35 pacientes com IRA e leptospirose, demonstrou que o *clearance* de creatinina, reabsorção proximal de sódio, acidificação urinária e proteinúria normalizaram no terceiro mês após a doença, mas o déficit de concentração urinária permaneceu prejudicado no sexto mês, final do período de acompanhamento.¹⁹

O prognóstico da IRA na leptospirose é geralmente favorável, a menos que complicado pelo envolvimento de múltiplos órgãos. Complicações pulmonares, hiperbilirrubinemia, oligoanúria, diarreia, hipercalemia, idade avançada e infecção associada ou doenças subjacentes pioram o prognóstico, com mortalidade variando de 12% a 36%.^{10,58-60}

MORTALIDADE

Uma revisão de estudos em diferentes países (Brasil, Tailândia, Turquia e Antilhas Francesas), utilizando regressão logística para identificar os fatores prognósticos para óbito na leptospirose, mostrou mortalidade entre 15% e 18%.⁶¹⁻⁶³ Óbito é incomum nas formas de leptospirose sem IRA. Os fatores independentes foram associados, principalmente, a complicações pulmonares e renais. Outros fatores, como estado mental alterado, contagem de leucócitos, trombocitopenia e anormalidades no eletrocardiograma também foram relatados como associados à maior mortalidade.⁶¹⁻⁶³ A idade não tem sido relatada como fator prognóstico

independente. No Brasil, análise de 42 pacientes com hemorragia pulmonar e 66% com IRA revelou uma taxa de mortalidade de 55%. Em estudo retrospectivo realizado no Brasil, com 110 pacientes portadores de leptospirose, foram encontrados como fatores de risco para óbito oligúria, arritmia cardíaca, dispneia e acometimento pulmonar.¹⁰

REFERÊNCIAS

- Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol* 2010; 140:287-96.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN *et al.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:757-71.
- Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD Jr, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet* 1999; 354:820-5.
- Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect* 2000; 2:1265-76.
- Natarajaseenivasan K, Vijayachari P, Sharma S *et al.* Phylogenetic relatedness among leptospiral strains belonging to same serovar recovered from patients with different clinical syndromes. *Infect Genet Evol* 2005; 5:185-91.
- McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:376-86.
- Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:527-38.
- Sejvar J, Tangkanakul W, Ratanasang P *et al.* An outbreak of leptospirosis, Thailand- the importance of the laboratory. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36:289-95.
- Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1-6.
- Daher EF, Zanetta DMT, Cavalcante M *et al.* Risk factors for death and changing patterns in acute renal failure of leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:630-4.
- Kokudo T, Nakamura I, Nakamura-Uchiyama F, Komiya N, Ohnishi K. Weil's disease in a patient living in Tokyo. *Intern Med* 2009; 48:1707-10.
- Sitprija V, Losuwanrak K, Kanjanabuch T. Leptospiral nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23:42-8.
- Sitprija V, Rastegara A, Rocha H. Tropical nephrology. In: Schrier RW & Gottschalk CW. *Diseases of the Kidney*. 6th edition. Little Brown and Company, New York, NY 1997; pp. 2221-2268.
- Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: Nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990; 55:146-51.
- Viriyakosol S, Matthias MA, Swancutt MA, Kirkland TN, Vinetz JM. Toll-like receptor 4 protects against lethal *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae infection and contributes to in vivo control of leptospiral burden. *Infect Immun* 2006; 74:887-95.
- Yang CW, Wu MS, Pan MJ *et al.* Leptospira outer membrane protein activates NF- κ B and downstream genes expressed in medullary thick ascending limb cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2017-26.
- Yang CW, Wu MS, Pan MJ, Hsleh WJ, Vandewalle A, Huang CC. The leptospira outer membrane protein LipL32 induces tubulointerstitial nephritis-mediated gene expression in mouse proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2037-45.
- Siriwanij T, Suttinont C, Tantawichien T, Chusil S, Kanjanabuch T, Sitprija V. Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology* 2005; 10:1-6.
- Daher EF, Zanetta DM, Abdulkader RC. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004; 98:c8-c14.
- Yang CW, Wu MS, Pan MJ. Leptospiral renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5):73-7.
- Yang HY, Hsu PY, Pan MJ *et al.* Clinical distinction and evaluation of leptospirosis in Taiwan- a case-control study. *J Nephrol* 2005; 18:45-53.
- Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal involvement in leptospirosis – new insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:248-52.
- Marshall RB. The route of entry of leptospire into the kidney tubule. *J Med Microbiol* 1976; 9:149-52.
- Morrison WI, Wright NG. Canine leptospirosis: an immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola*. *J Pathol* 1976; 120:83-9.
- Barnett JK, Barnett D, Bolin CA *et al.* Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infect Immun* 1999; 67:853-61.
- Yang CW, Hung CC, Wu MS *et al.* Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2006; 69:815-22.
- Blasi E, Ardizzoni A, Colombari B *et al.* NF- κ B activation and p38 phosphorylation in microglial cells infected with *Leptospira* or exposed to partially purified leptospiral lipoproteins. *Microb Pathog* 2007; 42:80-7.
- Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Leptospirosis in Barbados. A clinical study. *West Indian Med J* 1990; 39:27-34.
- Nicholson GD, Edwards CN, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Urinary diagnostic indices in the management of leptospirosis. Selection of patients for dialysis therapy. *West Indian Med J* 1989; 38:33-8.
- Abdulkader RC, Seguro AC, Malheiro PS, Burdmann EA, Marcondes M. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54:1-6.
- Wagenaar JF, Goris MG, Sakundarno MS *et al.* What role do coagulation disorders play in the pathogenesis of leptospirosis? *Trop Med Int Health* 2007; 12:111-22.
- Sitprija V, Kashemsant U, Sriratanaban A *et al.* Renal function in obstructive jaundice in man. Cholangiocarcinoma model. *Kidney Int* 1990; 38:948-55.
- Lecour H, Miranda M, Magro C, Rocha A, Gonçalves V. Human leptospirosis – a review of 50 cases. *Infection* 1989; 17:8-12.
- Lima RSA, Silva Júnior GB, Libório AB, Daher EF. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008; 19:721-9.

35. Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1553-61.
36. Bulbol WS, Silva EB, Souza JJS *et al.* Revisão/Atualização em insuficiência renal aguda: Alterações renais em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*. *J Bras Nefrol* 1998; 20:198-206.
37. Sampaio MBNO, Santos VGV, Seguro AC. Insuficiência renal aguda na difteria. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; 20(Supl1):80.
38. Marotto MS, Marotto PCF, Sztajnbok AC *et al.* Outcome of acute renal failure in meningococemia. *Ren Fail* 1997; 19:807-10.
39. Magaldi AJ, Yasuda PN, Kudo LH *et al.* Renal involvement in leptospirosis: A pathology study. *Nephron* 1992; 62:332-9.
40. Wu MS, Yang CW, Pan MJ, Chang CT, Chen YC. Reduced renal Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by *Leptospira shermani*: from bed-side to bench. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2472-9.
41. Andrade L, Rodrigues AC, Sanches TRC, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F586-F592.
42. Spichler A, Ko AI, Silva EF *et al.* Reversal of renal tubule transporter down-regulation during severe leptospirosis with antimicrobial therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:1111-9.
43. Khositseth S, Sudjaritjan N, Tananchai P, Ong-Ajyuth S, Sitprija V, Thongboonkerd V. Renal magnesium wasting and tubular dysfunction in leptospirosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:952-8.
44. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN, Araújo MG. Antibiotics for treating leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD001306.
45. Watt G, Padre LP, Tuazon ML *et al.* Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 1:433-5.
46. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39:388-90.
47. Daher EF, Nogueira CB. Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000; 42:327-32.
48. Costa E, Lopes AA, Sacramento E *et al.* Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45:141-5.
49. Jayakumar M, Prabahar MR, Fernando EM, Manorajan R, Venkatraman R, Balaraman V. Epidemiologic trend changes in acute renal failure - a tertiary center experience from South India. *Ren Fail* 2006; 28:405-10.
50. Panaphut T, Domrongkithaporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susanengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1507-13.
51. Pappas G, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:491-6.
52. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:533-7.
53. Watt G, Padre LP, Tuazon M, Calubaquib C. Limulus lysate positivity and Herxheimer like reactions in leptospirosis: a placebo controlled study. *J Infect Dis* 1990; 162:564-7.
54. Friedland JS, Warrell DA. The Jarisch Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:207-10.
55. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:739-44.
56. Abdulkader RCRM, Silva MV. The kidney in leptospirosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2111-20.
57. Wiwanitkit V. Peritoneal dialysis in leptospirosis-induced acute renal failure: an appraisal on Thai patients. *Ren Fail* 2006; 28:201.
58. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J *et al.* Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1561-3.
59. Perrocheau A, Perolat. Epidemiology of leptospirosis in New Caledonia (South Pacific): a one-year survey. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:161-7.
60. Trevejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA *et al.* Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua 1995. *J Infect Dis* 1998; 178:1457-63.
61. Tantitanawat S, Tanjatham S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *J Med Assoc Thai* 2003; 86:925-31.
62. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:347-52.
63. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 720-4.