



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Complicações pós-internamento associadas à oligúria em pacientes hospitalizados por leptospirose em Salvador - Bahia**

**Gisela Serra Rodrigues Costa**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

## FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

C837 Costa, Gisela Serra Rodrigues  
Complicações pós-internamento associadas à oligúria em pacientes hospitalizados por leptospirose em Salvador – Bahia / Gisela Serra Rodrigues Costa, Salvador: G. S. R, Costa, 2014.

VII; 50 fls. : il. [tab.]

Anexos.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Leptospirose. 2. Lesão renal aguda. 3. Oligúria - Complicações. I. Ribeiro, Guilherme de Sousa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.91



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Complicações pós-internamento associadas à oligúria em pacientes hospitalizados por leptospirose em Salvador - Bahia**

**Gisela Serra Rodrigues Costa**

Professor orientador: **Guilherme de Sousa Ribeiro**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Complicações pós-internamento associadas à oligúria em pacientes hospitalizados por leptospirose em Salvador - Bahia*, de Gisela Serra Rodrigues Costa.

Professor orientador: **Guilherme de Sousa Ribeiro**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Guilherme de Sousa Ribeiro** (Presidente), Professor Adjunto III do Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.
- **Jacy Amaral Freire de Andrade**, Professora Associada IV do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
- **Deborah Bittencourt Mothé Fraga**, Professora Adjunta do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia
- **Carolina Oliveira de Souza**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniel Abensur Athanázio**, Professor Adjunto I do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

**Aos Meus Pais, Auxiliadora e Rodrigo  
e a Minha Irmã Joyce**

## EQUIPE

- Gisela Serra Rodrigues Costa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [gsrcosta@gmail.com](mailto:gsrcosta@gmail.com).
- Guilherme Araújo, Assistente de Pesquisa do Laboratório de Patologia e Biologia Molecular do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz– Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
- Alcinéia Oliveira Damião, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Patologia (PGPAT) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Osqwaldo Cruz (Fiocruz)
- Guilherme de Sousa Ribeiro, Professor Adjunto III do Departamento de de Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia
- Jose Hagan, Pesquisador-Associado do Departamento de Epidemiologia de Doenças Microbianas da Escola de Saúde Pública da Universidade de Yale e Pesquisador - Visitante da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
- Mitermayer Galvão Reis, Pesquisador Titular do Laboratório de Patologia e Biologia Molecular do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
- Albert Icksang Ko, Chefe de Departamento de Epidemiologia de Doenças Microbianas da Escola de Saúde Pública da Universidade de Yale e Pesquisador - Colaborador da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

## INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

### UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Saúde Coletiva (ISC)

### FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – CPqGM

- Laboratório de Patologia e Biologia Molecular (LPBM)
- Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB)

### HOSPITAL COUTO MAIA

## FONTES DE FINANCIAMENTO

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Programa de Iniciação Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (PIBIC – FIOCRUZ/CPqGM);</li> <li>2. Recursos Próprios</li> </ol> |
|---|

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao Doutor Jose Edward Hagan, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas à minha vida profissional de futura pesquisadora e médica.
- ◆ Ao Doutor Guilherme Ribeiro, pela oportunidade de vivenciar uma das mais importantes e enriquecedoras experiências da minha graduação.
- ◆ À Equipe do LPBM e NEB, sem os quais não teria acesso aos dados laboratoriais e instrumentos estatísticos para a construção desse trabalho.
- ◆ À Doutora Conceição Almeida, pelo auxílio nas análises estatísticas.
- ◆ A Guilherme Araújo e funcionários do SAME do Hospital Couto Maia por tornarem minha coleta de dados mais alegre e prazerosa.
- ◆ À Comissão Revisora, composta pelos Professores Daniel Athanázio, Deborah Fraga, Jacy Andrade e pela Doutoranda Carolina de Oliveira, pelas excelentes contribuições para melhoria desse trabalho.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>SIGLAS E ABREVIACÕES</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
III.1. A Leptospirose	7
III.2. Epidemiologia	7
III.3. Agente Etiológico e Reservatórios	8
III.4. Diversidade de Apresentação Clínica e Gravidade	8
III.5. Fisiopatologia	9
III.6. Mecanismos de Lesão Hepática, Pulmonar e Renal	10
III.7. Preditores de Gravidade: Oligúria	14
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
IV.1. Desenho de estudo e população	17
IV.2. Desfecho Primário e Secundário	18
IV.3. Fatores de Risco Primários e Secundários	18
IV.4. Análises Estatísticas	18
IV.5. Aspectos Éticos	19
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>20</b>
V.1. Perfil de pacientes oligúricos e não oligúricos	20
V.2. Complicações pós-internamento	22
V.3. Perfil de pacientes oligúricos	25
V.4. Complicações em paciente oligúricos	26
V.5. Perfil de Pacientes com Síndrome de Hemorragia Pulmonar	29
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>32</b>
VI.1. Fatores de Risco para Doença Oligúrica	32
VI.2. Padrão de Complicações em Paciente Oligúricos	35
VI.3. Limitações do Estudo	38
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>39</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>40</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>41</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>48</b>
•ANEXO I: Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	49
•ANEXO II: Declaração do pesquisador responsável	50



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>TABELA I. Perfil de Pacientes Oligúricos e Não Oligúricos</b>	<b>21</b>
<b>TABELA II. Preditores Independentes para Doença Oligúrica</b>	<b>21</b>
<b>TABELA III. Complicações pós-internamento em Pacientes Oligúricos e Não Oligúricos</b>	<b>24</b>
<b>TABELA IV. Perfil de Pacientes Oligúricos</b>	<b>26</b>
<b>TABELA V. Complicações pós-internamento em Pacientes Oligúricos</b>	<b>28</b>
<b>TABELA VI. Complicações independentemente associadas a Morte em Pacientes Oligúricos</b>	<b>29</b>
<b>TABELA VII. Perfil de Pacientes com Síndrome de Hemorragia Pulmonar</b>	<b>31</b>
<b>TABELA VIII. Preditor Independente para Síndrome de Hemorragia Pulmonar</b>	<b>31</b>

## SIGLAS E ABREVIACOES

<b>Anti-MBG</b>	Anti-Membrana Basal Glomerular
<b>CID</b>	Coagulao Intravascular Disseminada
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>GLP</b>	Glicoprotena
<b>Hap-1</b>	Haemolysis associated protein-1
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>iNOS</b>	Oxido Ntrico sintetase Induzvel
<b>LLS</b>	Lipopolissacardea-Like
<b>LPS</b>	Lipopolissacarde
<b>MAT</b>	Teste de Microaglutinao
<b>NTA</b>	Necrose Tubular Aguda
<b>TLR</b>	Toll-Like-Receptors
<b>TNF – <math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral - alfa
<b>TP</b>	Tempo de Protrombina
<b>TTPa</b>	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
<b>SHP</b>	Sndrome de Hemorragia Pulmonar
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva

## I. RESUMO

**COMPLICAÇÕES PÓS-INTERNAMENTO ASSOCIADAS À OLIGÚRIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR LEPTOSPIROSE EM SALVADOR-BAHIA.** **Introdução:** Oligúria é um dos sinais clínicos mais importantes em pacientes com leptospirose, pois possui valor significativo como preditor de mortalidade na infecção. Os mecanismos fisiopatológicos de gravidade ainda não estão esclarecidos na literatura, o que dificulta a estratificação de risco e manejo de pacientes com doença oligúrica e Síndrome de Hemorragia pulmonar associada a leptospirose. **Objetivo:** Identificar preditores clínicos de doença oligúrica e complicações pós-internamento com maior associação à oligúria. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de dados de prontuários do hospital de referência para doenças infecciosas em Salvador - Bahia. A inclusão de pacientes baseou-se em critérios clínicos: síndrome febril aguda somados à cefaleia, mialgia, sufusão conjuntival, icterícia, oligúria, sangramentos, aminotransferases séricas elevadas e creatinina ou ureia séricas alteradas e confirmação diagnóstica laboratorial por meio do MAT e ELISA. Testes estatísticos foram realizados com auxílio dos programas EpiInfo 3.2.2™ e STATA/SE 12.0. **Resultados:** Foram obtidos 1586 pacientes, subdivididos em 914 pacientes não oligúricos e 672 pacientes oligúricos. Pacientes oligúricos apresentaram alterações laboratoriais mais graves e maior frequência de queixa de dispneia. Quatro variáveis permaneceram independentemente associadas ao desenvolvimento de oligúria: idade, queixa de dispneia, hematócrito e creatinina. Em relação a complicações pós-internamento, observou-se que desfecho fatal e quadros graves de comprometimento pulmonar estão mais associadas à doença oligúrica. Na análise multivariada foi encontrada associação independente entre oligúria nas primeiras 24 horas e desenvolvimento da Síndrome da Hemorragia Pulmonar. **Discussão:** As características admissionais de pacientes com leptospirose não variaram muito em relação a literatura. Pacientes com oligúria apresentaram idade avançada e queixa clínica de dispneia, o que sugere um elo entre lesão renal grave e comprometimento pulmonar. Não obstante, as complicações mais associadas à doença oligúrica e ao óbito são decorrentes do envolvimento dos pulmões, portanto, a insuficiência renal oligúrica parece de alguma forma modular o desenvolvimento de lesão pulmonar. **Conclusão:** O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes revelou que idade avançada, queixa de dispneia, elevação de creatinina sérica e hematócrito diminuído são preditores de doença oligúrica. As complicações mais associadas a oligúria, bem como as mais associadas a desfecho fatal são as referentes a comprometimento pulmonar.

Palavras-chaves: Leptospirose; Lesão Renal Aguda ; Oligúria – Complicações

## II. OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Identificar fatores de risco associados com o desenvolvimento de insuficiência renal oligúrica em pacientes com formas graves de leptospirose e identificar diferenças no padrão de complicações pós-internamento entre pacientes oligúricos e não oligúricos.

### SECUNDÁRIOS

1. Identificar pacientes com leptospirose grave através de vigilância hospitalar ativa no Hospital Couto Maia (HCM) em Salvador – Bahia.
2. Traçar o perfil epidemiológico e clínico de pacientes oligúricos e não oligúricos hospitalizados por leptospirose grave.

### **III. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **III.1. A Leptospirose**

A leptospirose é uma doença zoonótica reemergente em países desenvolvidos e, apesar da diminuição na taxa de incidência na última década, ainda é considerada um endemia no Brasil e outros países subdesenvolvidos. Ela tem se apresentado na forma de surtos epidêmicos isolados associados a atividades laborais, recreacionais e desastres ambientais ou como endemia em algumas localidades, principalmente nos países em desenvolvimento, nos quais, pode-se considerar que se institui como problema de saúde pública negligenciado perante as discrepâncias socioeconômicas. As primeiras descrições clínicas modernas da doença datam de 1886 publicadas por Weil, por esse motivo a forma grave da doença recebeu a denominação Tríade de Weil, composta por insuficiência renal, diáteses hemorrágicas e icterícia.

#### **III.2. Epidemiologia**

A leptospirose é uma zoonose encontrada em todo o mundo e seu comportamento epidemiológico reflete consequências da urbanização associada às desigualdades sociais e à globalização. Dessa forma, nos países em desenvolvimento como Brasil, ela caracteriza-se como uma endemia, com surtos de maior incidência durante a estação chuvosa. Em contraste, nos países desenvolvidos, sua apresentação principal é como infortúnio laboral. Na revisão da literatura elaborada por MacBride et al. (2005) foi descrito que a infecção é comum em trabalhadores rurais, técnicos de saneamento básico e também tem surgido em algumas atividades recreacionais, eventos esportivos, viagens e catástrofes ambientais, o que parece comprovar que a doença, apesar da maior incidência em localidades rurais e tropicais como foi descrito no artigo de revisão de Barthir et al. (2003), não é uma exclusividade dos trópicos.

Os primeiros relatos da doença associavam-na ao ambiente rural e o principal grupo de risco eram pequenos agricultores de subsistência, constantemente expostos a urina de roedores e outros animais silvestres e domésticos potencialmente infectados. Entretanto, com fenômeno da urbanização e formação dos bolsões de pobreza na periferia das grandes concentrações urbanas, a doença transformou-se em um problema de saúde pública urbana, muito associada a precárias condições de saneamento básico e habitação.

O estudo de Ko et al. (1999) demonstrou que de 326 casos de leptospirose em Salvador – Bahia no ano de 1996, 32% ocorreu durante os dias 21 a 27 de abril, duas semanas após o período de maior índice pluviométrico do ano. Tal achado permite inferir que alagamentos com a disseminação

da bactéria no ambiente e posterior contato com o homem são facilitados pela estação de chuvas, além desse estudo, o artigo de Everard et al. (1995) em Barbados também demonstrou essa relação. Não obstante, Ko et al. (1999) obtiveram importantes achados no levantamento de características epidemiológicas dos pacientes, encontrando que a maioria dos casos foi em adultos, sendo 79.8% homens e que apenas 40% dos pacientes empregados exerciam atividades laborais nas quais havia contato com alagamentos ou água proveniente de esgoto. Ainda para ratificar o padrão epidemiológico da doença, 69% dos pacientes relatou contato com alagamento ou com água de esgoto durante o mês anterior ao internamento e 77% relatou visualizar ratos no domicílio ou no ambiente de trabalho. Portanto, esse estudo demonstra que, especificamente em Salvador, a doença parece estar mais associada às condições de saneamento básico que as atividades laborais.

Outro aspecto importante da epidemiologia da leptospirose é a subestimação do real número de casos da doença, o que implica no não reconhecimento da doença como um problema de saúde pública. Essa falta de dados epidemiológicos ocorre pois cerca de 90% dos casos são formas leves e a confirmação diagnóstica padrão ouro – MAT - é trabalhosa e, portanto, não é realizada de rotina nos serviços de saúde. Ainda assim, é estimada uma incidência anual de 1,9/100.000 habitantes no Brasil devido a epidemias urbanas cíclicas. Segundo o relatório da Nações Unidas sobre o Desafio das Favelas (2003) citado no artigo de revisão de McBride et al. (2005), as expectativas de melhora são mínimas, pois os programas e políticas públicas em prol da diminuição da desigualdade social e melhoria de condições de habitação e saneamento básico são incipientes, de forma que é possível fazer estimativa de que a população favelada duplique nos próximos 25 anos e com seu crescimento desorganizado, agrava-se o estado de saúde dessa população, principalmente em relação a doenças infecciosas como a leptospirose.

Sakar et al. (2002) encontraram aspectos importantes da epidemiologia da doença em Salvador comparando casos da doença com população controle pareada por idade, sexo e bairro. Foi observado que a proximidade com esgoto a céu-aberto está associada a doença (OR= 5,07), bem como a referencia a enchentes e/ou inundações perto da residência também apresentaram associação estatística significativa com a infecção. Um achado interessante desse estudo foi que ambos grupos estão situados em zona infestada por ratos, entretanto aqueles que referiam avistar uma maior quantidade de ratos - 5 ou mais ratos simultaneamente - (OR=5,0) ou que referiam ver ratos em espaço peridomiciliar (OR=3,4) ou no ambiente de trabalho (OR=2,4) apresentaram maior associação com a doença, diferente de quando ratos eram vistos na rua, que não apresentou associação estatística.

### III.3. Agente Etiológico e Reservatórios

O agente etiológico é uma bactéria de formato espiralado do gênero *Leptospira* dotada com grande capacidade de locomoção. Ela foi primeiramente visualizada e descrita em 1905 por Stimson, em secções de rim de paciente cuja causa do óbito era atribuída à febre amarela. (Steele, 1958) Após alguns anos, a bactéria foi isolada e publicada pela primeira vez em por Inada et al. (1916) e ainda nesse estudo foram determinados os principais vetores da doença. O gênero *Leptospira* pertence ao filo Spirochaetes e abrange espécies saprofiticas, a *Leptospira biflexa*, espécie não infectante, muito encontrada no solo e na água; e espécies patogênicas como a *Leptospira interrogans* e *Leptospira borgpetersenii*. O estudo epidemiológico de Ko et al. (1999) demonstrou que a espécie mais prevalente em nosso meio é *L. interrogans*, sorogrupo Icterohaemorrhagiae, Os principais reservatórios são mamíferos domésticos ou aqueles que habitam a zona peridomiciliar como cães, cavalos, porcos, ratos e morcegos. O ciclo da espiroqueta se completa à medida que ela coloniza os túbulos renais proximais desses animais sem provocar doença, podendo permanecer viável durante toda a vida do hospedeiro. Dessa forma, a infecção comporta-se como assintomática e possibilita a manutenção de veículos de transmissão da doença através da passagem de bactérias da urina desses animais para o solo e água e posteriormente para o homem.

Existe seletividade entre sorogrupo infectante e reservatório animal. Dessa forma, determinado sorogrupo é mais prevalente em reservatórios específicos, como por exemplo, o sorogrupo Icterohaemorrhagiae é mais comumente encontrado em mamíferos roedores da espécie *Rattus norvegicus*, já o sorogrupo Ballum é mais encontrado em camundongos da espécie *Mus musculus*. O estudo de Faria et al. (2008), realizado em Salvador – Bahia, encontrou alta prevalência de infecção *R. Norvegicus* pela *L. interrogans* em ambiente domiciliares e não foram isoladas espécies patogênicas em marsupiais da espécie *Didelphis marsupialis*, o que reforça a necessidade de controle da infestação da zona urbana pela espécie-reservatório mais importante.

### III.4. Diversidade de Apresentações Clínicas e Gravidade

Uma das características da doença é o pleomorfismo de apresentações clínicas que variam de infecções subclínicas e doença febril aguda inespecífica a formas fatais como a Doença de Weil ou leptospirose icterohemorrágica, caracterizada por icterícia, diáteses hemorrágicas e insuficiência renal não oligúrica, passível de inúmeras complicações pós-internamentos como transfusão de hemoderivados e tratamento dialítico prolongado. A doença pode ainda apresentar-se na forma de meningite asséptica, porém a apresentação mais grave, com letalidade de 50% a 70%, é a SHP associada à leptospirose.

A SHP foi descrita pela primeira vez em uma análise de série de casos na Coreia e China por Park et al. (1989), porém somente alcançou proporções importantes durante epidemia na Nicarágua em 1995, descrita no artigo de Trevejo et al. (1998), quando observou-se que ela ocorria na ausência de icterícia e ultrapassou a Tríade de Weil como causa de morte mais frequente. Essa forma se caracteriza por hemorragia pulmonar maciça e lesão pulmonar aguda, em geral de aparecimento súbito e elevada mortalidade, o que sugere um mecanismo fisiopatológico distinto do da Tríade de Weil. A forma foi descrita pela primeira em Salvador no ano 2003 pelo artigo de Gouveia et al. (2008). Seu desenvolvimento e fisiopatologia não são totalmente compreendidos, mas parecem estar relacionados, segundo o artigo de Ko et al. (2009), a fatores genéticos do hospedeiro, quantidade de inóculo e sorogrupo infectante.

### **III.5. Fisiopatologia**

A leptospirose é uma doença infecciosa febril aguda bifásica. Inicialmente, as leptospiras, dotadas de grande motilidade, penetram a pele com lesão de continuidade ou mucosas e rapidamente se disseminam no organismo por via hematogênica. A leptospiremia se prolonga por até 2 semanas após exposição a bactéria até que seja construída uma resposta imunológica adequada ao controle da infecção. Ainda nos primeiros estágios, as leptospiras evadem a resposta imune inata, resistindo inclusive a via alternativa do complemento. Durante essa fase, denominada fase septicêmica, aguda ou indiferenciada a leptospirose comporta-se como uma doença febril aguda caracterizada por febre elevada de início súbito, cefaleia e mialgia, muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas como a dengue e hepatites virais.

A segunda fase, conhecida como fase imune é caracterizada por surgimento de resposta imunológica mediada por anticorpos e, assim, tentativa de opsonização e lise de bactérias. Durante essa fase, podem surgir as formas graves da doença como a Tríade de Weil e a SHP. A lesão a órgãos-alvo como rins, pulmões, globo ocular e fígado são resultado de produção e liberação quantidade variável de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores celulares e humorais responsáveis pela destruição tissular derivados da resposta imune adquirida como também de próprios componentes bacterianos desprendidos durante o processo, como por exemplo, o LPS da leptospira e GLP e substância LLS. Diferente de outros microrganismos gram-negativos, as leptospiras são capazes de armazenar e associar ácidos graxos a suas endotoxinas, o que parece retardar as complicações específicas da infecção pela espiroqueta, bem como, sugere importantes consequências fisiopatológicas, ainda não bem elucidadas. A resposta a infecção pela leptospira ocorre através da ativação de receptores Toll-Like espécie-específicos pelo LPS. Em modelos roedores, o LPS da leptospira ativa receptores TLR-4 e TLR-2, porém em humanos só foi observado



a ativação do receptor TLR-4. Além disso, estão sendo estudadas também proteínas da membrana externa expressas na infecção humana, como a LipL32, também conhecida como proteína-1 associada à hemólise, conhecida como Hap-1. A Hap-1 é principal dessas proteínas e seus efeitos são mediados por receptores TLR-2 de células renais. Além da Hap-1, a LipL21 também foi identificada com grande potencial de imunogenicidade. Várias outras proteínas de membrana externa da bactéria estão em processo de isolamento e estudo aprofundado para descoberta de alvos moleculares e seus papéis na fisiopatologia da doença, como por exemplo, a OmpL36, a OmpL37, OmpL47, e OmpL54. (Ko et al., 2009; Gonçalves-de-Albuquerque et al., 2012)

Através desses mecanismos diretos e indiretos de patogênese, a leptospira ocasiona a típica lesão endotelial, cuja evolução culmina, em alguns casos, em uma vasculite sistêmica, com aumento da permeabilidade vascular, hemorragias importantes e ativação da cascata de coagulação. Esses fenômenos em conjunto com a lesão de órgãos-alvo, explicam a famosa Tríade de Weil, caracterizada por sufusões hemorrágicas, lesão renal aguda e icterícia. Essa forma grave e a SHP se apresentam com características e evolução clínicas diversas como colestase icterica, disfunção renal, pulmonar e cardiovascular e alterações neurológicas, além das hemorragias o que sugere uma complexa interação de mecanismos patológicos.

### **III. 6. Mecanismos de Lesão Hepática, Pulmonar e Renal**

A lesão de células endoteliais é a principal característica da leptospirose. Essa vasculite é generalizada e se estende para órgãos como pulmão, rins e fígado, principalmente. O resultado é uma vasodilatação sistêmica, aumento de permeabilidade e sangramentos, bem como trombose intravascular com subsequente infarto e disfunção orgânica. Além disso, observa-se muito frequentemente a presença de trombocitopenia e em alguns estudos foi demonstrada uma associação à gravidade por análises multivariada. (Abgueuen et al., 2002; Spichler et al., 2008) Não é bem estabelecida na literatura, porém, a origem dessa disfunção plaquetária. O estudo de Nicodemo et al. (1990) avaliou a relação entre trombocitopenia e hemorragias na doença e obteve que distúrbios hemorrágicos foram mais frequentes em pacientes urêmicos, de forma que a contagem plaquetária média foi significativamente maior na metade de pacientes com maiores níveis de ureia e que os pacientes submetidos à diálise também obtiveram número estatisticamente significativo e menor de plaquetas em comparação aos não dialíticos. Esse estudo e o de Spichler et al. (2008) trazem que o comprometimento renal grave poderia estar levando a maior gravidade pela disfunção plaquetária e plaquetopenia. Já o estudo de Wagenar et al. (2010) aponta que, dos 52 pacientes com diagnóstico de leptospirose grave analisados, todos exibiam alguma disfunção da coagulação como o TP e TTPa prolongados, redução de substâncias anticoagulantes como a proteína C e antitrombina e aumento de

atividade fibrinolítica com complexos plasmina-antiplasmina, independe de uma maior ou menor comprometimento renal. Essas alterações estavam presentes em pacientes com e sem hemorragias graves, porém foi evidenciado que os distúrbios foram mais evidentes em não sobreviventes, principalmente o TP prolongado (OR 1.4, 95% IC: 1,0-1,8,  $p=0,05$ ). A CID também foi analisada nesse estudo, sendo encontrados 10 casos, porém não foram encontradas associações estatisticamente significantes entre CID e hemorragia grave ou pior prognóstico. Outros estudos como o de De Britto et al. (2013) contestam as evidências de que haja CID na leptospirose, uma das razões apontadas, também mencionada por Wagennar et al. (2007,) é o achado de fibrina e seus precursores em níveis elevados nos pacientes com a infecção, incompatível com o quadro de CID.

Em relação à lesão hepática, acredita-se que mecanismos patogênicos diretos da leptospira parecem produzir, além das alterações vasculares, lesão anatomopatológica tipo necrose hepatocelular focal e limitada. Outra explicação encontrada na literatura é que toxinas bacterianas têm efeito destrutivo em sistemas enzimáticos hepáticos intracelulares levando a morte celular e aumento discreto de transaminases. A icterícia, por sua vez, acredita-se estar relacionada a uma colestase semelhante a que ocorre em outras septicemias.

Segundo Dolhnikoff et al. (2007), o acometimento pulmonar tem incidência de 20 a 70% e tem se apresentado cada vez mais, especialmente nas áreas endêmicas, nas quais era mais incomum no passado. Os sintomas aparecem, geralmente, no quarto ao sexto dia de doença e o óbito pode ocorrer em menos de 72 horas, como no relato de caso de Maroun et al. (2011). Nos estudos anatomopatológicos são encontrados evidências de doença pulmonar predominantemente hemorrágica com focos escassos de inflamação. Há uma lesão alveolar difusa com poucas bactérias e muita congestão vascular, edema celular, deposição de fibrina e reação proliferativa de fibroblastos. Na clínica, é possível observar desde tosse, hemoptise e dispneia a apresentações como exteriorização de grande volume sanguíneo durante intubação orotraqueal ou Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto.

A baixa quantidade de bactérias encontradas no pulmão sugere que o dano no órgão seja resultado de fatores humorais liberados durante ou após a fase imune da doença. A leptospirose determina uma lesão pulmonar aguda que afeta múltiplos componentes da membrana alveolocapilar. Ocorre reação hiperplásica de pneumócitos tipo II - célula rica em canais e transportadores de membrana responsáveis pelo gradiente osmótico e transporte de sódio - de forma a compensar o edema pulmonar e dano não inflamatório, consistente com achados de estudos prévios, levando ao aumento de permeabilidade endotelial e hemorragia. (De Britto et al., 2013) Nesse contexto, duas hipóteses principais parecem explicar as alterações anatomopatológicas encontradas em autópsias. A

primeira envolve uma toxina ainda não identificada liberada durante a destruição das leptospiras ou mesmo por ação direta da bactéria e a segunda explica a fisiopatologia da doença por mecanismo autoimune mediado por anticorpos e outros fatores pró-inflamatórios associados. Abdulkader et al. (2002) compararam pacientes hospitalizados por Síndrome de Weil com títulos de IgG maior que 400 com pacientes com títulos menores que 400 e observou que o grupo com maiores títulos apresentou, além da disfunção renal, uma hemorragia pulmonar mais severa. Não obstante, a bactéria é encontrada em quantidades ainda mais elevadas em órgãos como rins e fígado e não provocam nesses locais uma hemorragia importante como a que ocorre no pulmão. Entretanto ainda existe muita inconsistência nas evidências de uma possível resposta autoimune ainda permanecem inconsistentes. Nally et al. (2004) encontraram, através de modelo experimental mamífero infectado laboratorialmente, depósitos lineares de imunoglobulinas e complemento (C3), resultado compatível com o encontrado em autopsias humanas e o padrão de depósitos observado foi similar ao descritos clássicos da Síndrome de Goodpasture, na qual a reação cruzada de anticorpos anti-MBG e matriz de septos alveolares leva a hemorragias. Porém, apesar da patologia autoimune pulmonar apresentar muitas semelhanças, não foram encontradas lesões glomerulares compatíveis com a Síndrome de Goodpasture. Outra evidência discordante dessa hipótese foi o achado de anticorpos anti-MBG em soro de pacientes hígidos, e estudos ainda mais recentes como o de Craig et al. (2009), o qual obteve sorologia negativa para anticorpos anti-MBG em 40 pacientes com leptospirose.

Poucos trabalhos avaliaram a relação entre comorbidades em órgãos-alvos ou hábitos de vida que comprometem suas funções orgânicas e a gravidade da infecção, bem como suas complicações. Martínéz-García et al. (2000) estudaram a relação entre o hábito de fumar e a ocorrência de envolvimento pulmonar. Os resultados encontrados, considerando tabagismo o consumo de quantidade diária de 20 cigarros, demonstraram tabagismo e creatinina sérica em níveis maiores que 2 mg eram mais frequentes, de forma estatisticamente significativa, ao comprometimento pulmonar. Além de sugerir uma associação entre comprometimento renal e pulmonar, esse achado permite a elaboração de hipótese de que o aumento da permeabilidade capilar e destruição de membrana basal, decorrentes do fumo, favorecem os efeitos lesivos da resposta inflamatória induzida pela infecção.

A patogênese da lesão renal aguda na leptospirose pode ser explicada por mecanismos nefrotóxicos diretos da bactéria, mecanismos induzidos por toxinas e através da resposta imunológica adquirida. Outros fatores parecem também modular a função renal e contribuir para deterioração do estado geral do paciente, como alterações hemodinâmicas decorrentes da vasculite sistêmica e vasodilatação, rbdomiólise e icterícia. O acometimento renal ocorre em 16-40% dos casos severos da doença e pode apresentar-se de forma assintomática, com proteinúria leve e hematúria, ou de forma grave, com oligúria, definida como débito urinário menor que 500ml diários e anúria, definida

como débito urinário diário menor que 100ml. A forma mais comumente encontrada e tipicamente descrita é insuficiência renal aguda hipocalêmica e não oligúrica, que está associada a melhor prognóstico.

Nos estudos anatomopatológicos há descrições de comprometimento global do néfron com combinação de diferentes graus de NTA e a nefrite intersticial, porém, foram descritos envolvimento maior de túbulos distais e alça ascendente. (Abdulkader et al., 2004; Abdulkader & Silva, 2008; Seguro et al., 2008; Volpine et. al., 2010). Ambos tipos de lesão são provocadas pela presença da bactéria em tecido renal, sendo que a NTA ocorre em estágio mais precoce e nefrite intersticial mais tardiamente, entre duas a três semanas. As proteínas de membrana externa da bactéria, como LipL32 interage com TLR-2 de células renais e através de sinais intracelulares leva a ativação e expressão de genes de proteínas pró-inflamatórias como a iNOS, além de estimular a produção de TNF- $\alpha$  e outras citocinas e quimiocinas responsáveis pela infiltração de monócitos e células T. Nesse contexto, a lesão tubular é iminente com desregulação e destruição de canais iônicos como a bomba Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> o cotransportador Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> 2Cl<sup>-</sup> e diminuição de expressão de aquaporinas medulares, levando à depleção de sódio e potássio. ( Seguro et.al,2007; Seguro et al.,2008; Daher et al., 2010). Além disso, sabe-se que o oxido nítrico é um inibidor fisiológico do cotransportador Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> 2Cl e Maciel et al. (2006) revelaram correlação positiva entre níveis de oxido nítrico no soro e creatinina sérica.

Na clínica, o comprometimento renal da leptospirose caracteriza-se, predominantemente, por insuficiência renal não-oligúrica e hipocalêmica. Entretanto, observou-se nas últimas décadas uma mudança nesse padrão ou o que aparenta ser uma fase mais avançada da lesão renal, com surgimento de quadros mais graves, marcados por insuficiência renal oligúrica ou anúrica acompanhadas por acidose metabólica e hipercalcemia. Associado a esse contexto clínico, foram registrados uma tendência crescente no aparecimento de sinais de insuficiência pulmonar aguda e sangramentos tipo hemoptise ou exterioração maciça de sangue após tentativa de intubação orotraqueal, a SHP.

Apesar da SHP ser a forma com maiores taxas de mortalidade, o estudo de Daher et al. (1999) afirma que na ausência de insuficiência renal aguda, óbito por leptospirose é muito raro. Na verdade, a mortalidade se eleva na doença principalmente devido ao envolvimento renal em conjunto com achados de lesão pulmonar ou hemorragia alveolar, bem com outros fatores como idade, gênero, alteração do estado mental, plaquetopenia, hipercalcemia, hipotensão, icterícia e comprometimento renal oligúrico. ( Everard et al., 1994; Daher et a., 1999; Dupont et al., 1997; Ko et al. ,1999; Rocha et al., 1990; Barthir et al., 2003, Gouveia et al., 2008; Spichler et al., 2008). Porém, ainda não está

claro na literatura uma relação entre o comprometimento pulmonar e a lesão renal, principalmente em casos de doença grave, com oligúria, acidose metabólica e hipercalemia.

A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos pode auxiliar na descoberta e pesquisa de formas alternativas de tratamento, como por exemplo, Taylor & Karamadoukis (2013), que descreveram um relato de caso em que um paciente com leptospirose grave, com falência de múltiplos órgãos, sobreviveu após ser submetido a tratamento de troca de plasma. O sucesso dessa terapia sugere a troca plasmática interfere em mecanismos humorais de dano tissular, tanto o mediado por toxinas bacterianas quanto o decorrente de uma possível resposta inflamatória sistêmica autoimune. Além disso, alguns ensaios clínicos analisaram o uso de agentes que atuam na coagulação e corticosteroides. Shenoy et al. (2006) demonstraram que corticosteroides diminuem a mortalidade e alteram o desfecho clínico de forma estatisticamente significativa no manejo precoce da leptospirose, já Niwattayakul et al. (2010) analisaram o efeito da desmopressina e da dexametasona em altas doses ou na modalidade de pulsoterapia, porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que usaram as drogas e o grupo-controle, além disso, no grupo tratado com dexametasona, foi encontrada uma maior frequência de infecção nosocomial.

### **III. 7. Preditores de Gravidade: Oligúria**

A OMS estima que haja mais de 500.000 casos por ano de leptospirose com taxa de fatalidade superior a 10%. Uma das estratégias para a redução dessa letalidade é através da identificação precoce de pacientes com elevado risco de óbito e, assim, implementação de medidas terapêuticas e de suporte neste grupo. Os preditores de mortalidade e gravidade para leptospirose são baseados em parâmetros clínicos e laboratoriais. Segundo Daher et al. (1999), a mortalidade por leptospirose é muito variável e assume padrões distintos a depender da localidade geográfica. Além disso, sabe-se também que a mortalidade se eleva devido ao envolvimento renal e pulmonar e pode ser influenciada por diversos outros fatores como idade, gênero, icterícia. Para ilustrar a associação do comprometimento renal e gravidade da doença, Seguro et al. (1990) obtiveram taxa de mortalidade de 50% para pacientes oligúricos com doença de Weil, enquanto entre os não oligúricos a mortalidade foi de 5%. Dupont et al. (1997) também demonstraram que oligúria é um fator independentemente associado à mortalidade em pacientes hospitalizados por leptospirose. Ko et al. (1999) demonstraram em análise multivariada a presença de três fortes preditores de morte: estado mental alterado, oligúria e idade superior a 36 anos, com um valor preditivo positivo de 82%. No estudo de Costa et al. (2001), realizado com pacientes do Hospital Couto Maia, referência em doenças infectocontagiosas no estado da Bahia, no período de 1993 a 1997, a principal causa de

morte foi insuficiência renal aguda, com 76,2% de casos no período, o que correspondeu a 109 dos 143 óbitos, sendo mais constatada que hemorragias e insuficiência respiratória. Já no estudo de Spichler et al. (2008), com 711 casos, sendo que 17% foi a óbito, envolvimento pulmonar foi a característica clínica mais associada à morte em análises uni e multivariada com razão de chances de 9,1, seguida de oligúria com 7,1. Porém, a apresentação combinada de insuficiência renal aguda e envolvimento pulmonar ocorreu em 28% dos casos e teve fatalidade de 55%, diferente da taxa isolada para cada complicação, que foram respectivamente, 18% e 24%. Esse estudo deixa claro que mesmo em locais com maior frequência de insuficiência respiratória e hemorragias, a falência renal permanece como importante preditor de pior prognóstico. De forma semelhante, Banaphut et al. (2002) encontraram icterícia, hipotensão e oligúria como únicos sinais clínicos com significância estatística de maior prevalência em não sobreviventes. Após ajuste, apenas oligúria, alterações pulmonares radiográficas bilaterais, hipertensão e hipercalemia permaneceram associadas a morte. Outros estudos focaram na predisposição ao desenvolvimento de complicações conhecidamente fatais, como por exemplo, a análise observacional de Dassanayake et al. (2012), que fizeram o levantamento de preditores para o desenvolvimento de miocardite e insuficiência renal aguda em pacientes com leptospirose demonstrando que medidas laboratoriais foram insuficientes para prever a ocorrência dessas complicações e apenas os dados clínicos como oligúria, icterícia e arritmias funcionaram como bons preditores. Portanto, já é notória na literatura a associação entre envolvimento renal oligúrico e desfechos desfavoráveis.

Muitos estudos (Daher, 1999; Dassanayake, 2012; Gouveia, 2008; Ko, 1999; Spichler, 2008) fizeram análises de características clínicas e laboratoriais de pacientes com SHP associada à Leptospirose, em busca de preditores para o desenvolvimento dessa forma grave da doença. Gouveia et al. (2008) encontraram SHP com letalidade de 74% e responsável por 55% das mortes, e quando comparadas, as manifestações clínicas são semelhantes nos pacientes com exceção das variáveis insuficiência respiratória, hemoptise e oligúria. Diante desses achados, os autores concluíram que uma triagem de pacientes para o desenvolvimento de SHP é muito difícil, pois não foram encontradas diferenças clínicas ou laboratoriais significantes na avaliação inicial. Portanto, são necessários novos estudos para elucidação de mais fatores de risco para triagem. Nesse estudo, oligúria foi estatisticamente associada a morte, o que ratifica a associação de uma lesão renal intensa com o desenvolvimento da SHP. Mais uma vez, foi possível perceber que, mesmo considerando-se hemorragia alveolar a forma clínica com maior letalidade, os estudos demonstram que o envolvimento renal, mesmo com o advento da diálise, continua sendo um importante fator de risco para pior prognóstico.

Diante das muitas hipóteses e achados discordantes desses estudos epidemiológicos e anatomopatológicos, Medeiros et al. (2010) fizeram um levantamento de possíveis explicações fisiopatológicas para a leptospirose e suas complicações, dentre elas foram mencionadas a vasculite disseminada, lesão endotelial semelhante à sepse, disfunção plaquetária e até mesmo associação de formas graves ao tabagismo e à exposição crônica a hidrocarbonetos, ainda muito pouco exploradas nos estudos epidemiológicos. Foram incluídos os argumentos contrários e favoráveis a cada uma dessas explicações, como por exemplo, a inconsistência das evidências científicas a favor de mecanismo autoimune, uma vez que foi demonstrado que depósitos lineares de anticorpos e complemento em septos alveolares é um achado inconstante na leptospirose humana e que anticorpos anti-membrana basal não estão elevados em pacientes com doença severa e envolvimento pulmonar (Craig et al., 2009; Croda et al., 2009). Essas observações parecem sugerir que a doença está relacionada à disfunção hemostática subsequente à ativação e lesão endotelial semelhante ao que ocorre na sepse ou a uma desordem plaquetária decorrente da uremia severa. Além das alterações plaquetárias, uma lesão renal mais intensa culmina em outros mecanismos de complicação como alterações hidroeletrólíticas, desidratação e do equilíbrio ácido-base ou ainda outros processos ainda não bem compreendidos, os quais, modulados pelo padrão de envolvimento renal, podem estar associados ao desenvolvimento da SHP. É possível, portanto, a despeito da tentativa de controle através da terapia dialítica, a lesão renal mais intensa, oligúrica, esteja contribuindo para agravamento da doença, complicações pós-internamento de difícil manejo e óbito.

A leptospirose é uma das principais doenças endêmicas em centros urbanos brasileiros como Salvador e São Paulo. Apesar da declínio da incidência na última década, a letalidade dos casos com envolvimento pulmonar e insuficiência renal severa permanece elevada. Portanto, faz-se necessário aprofundar os conhecimentos a cerca dos mecanismos de gravidade a fim de obter triagem eficaz de pacientes e melhorias no tratamento e suporte intensivo das formas graves de doença.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV. 1. Desenho de Estudo e População**

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo longitudinal. A população estudada foi obtida através de vigilância hospitalar ativa de leptospirose na região metropolitana de Salvador, sediada no Hospital Couto Maia, centro estadual de referência em doenças infectocontagiosas no período compreendido entre 1996 e 2012.

A identificação dos pacientes a serem recrutados para o estudo baseou-se na história epidemiológica e achados no exame clínico ainda no pronto-atendimento hospitalar de acordo com os seguintes critérios: síndrome febril aguda associada à cefaleia e mialgia ou características de leptospirose tardia como sufusão conjuntival, icterícia, oligúria, sangramentos, aminotransferases séricas menores que 20 vezes o limite normal superior e níveis aumentados de creatinina com valores maiores que 2mg/dL ou valores de ureia sérica maiores que 150mg/dL. A primeira abordagem do paciente consistiu em entrevista inicial, explicação do projeto de vigilância epidemiológica da leptospirose e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Depois, aplicou-se o primeiro questionário para coleta de dados demográficos e informações clínicas da admissão e foi realizada a coleta da primeira amostra sanguínea. Após cinco dias coletou-se uma segunda amostra e após 15 dias, foram realizadas atividade em campo, com visita domiciliar para coleta de soro convalescente (3ª amostra) e aplicação de questionário sobre fatores de risco domiciliares.

Após a alta hospitalar, foram realizadas também a revisão de prontuário para complementar os dados com informações referentes à evolução e desfecho do caso. Todos esses procedimentos são controlados por orientações em protocolos e as entrevistas são guiadas por questionários padronizados a fim de controlar os possíveis vieses de aferição.

O processo de confirmação laboratorial para leptospirose consistiu na determinação de sorogrupo por ELISA e MAT a partir da análise de soroconversão nas três amostras sanguíneas coletadas. O MAT foi considerado o padrão-ouro para diagnóstico de leptospirose com os seguintes critérios: soroconversão com aumento de 4 vezes de título em amostras pareadas ou título único maior que 1:800.



Os critérios de inclusão na seleção final de pacientes foi diagnóstico laboratorial confirmado por MAT e/ou ELISA e idade superior a 5 anos. Todos os pacientes que não apresentaram essas duas características foram excluídos das análises estatísticas.

#### **IV.2. Desfechos Primários e Secundários**

O primeiro objetivo teve como desfecho primário oligúria, definida como um episódio de débito urinário diário menor que 500mL durante todo o internamento. O segundo objetivo tem como desfechos primários morte, definida pela informação documentada no prontuário do paciente e hemorragia pulmonar maciça, definida como pacientes que, segundo dados do prontuário, apresentaram hemoptise evidenciada por exteriorização de sangue em grande quantidade antes de intubação orotraqueal (mais que 300mL), sangue em grande quantidade no tubo orotraqueal ou hemoptise maciça seguida de exteriorização em grande quantidade pelo tubo orotraqueal. Esse objetivo tem ainda como desfechos secundários o tempo de internamento em Unidade de Terapia Intensiva, intubação orotraqueal, a realização de hemodiálise e transfusões sanguíneas, determinados conforme informação médica também documentada em prontuário.

#### **IV.3. Fatores de Risco Primários e Secundários**

Os fatores de risco estudados para o primeiro objetivo foram sexo, idade, sorogrupos infectante, queixa de oligúria e febre, definidos como sinais e sintomas iniciais referidos pelo paciente na admissão hospitalar. O fator de risco primário para o segundo objetivo é insuficiência renal oligúrica definida como pacientes com registro em prontuário de oligúria ou anúria durante qualquer momento do internamento ou pacientes que realizaram tratamento dialítico. Os fatores de risco secundários para o segundo objetivo foram ventilação mecânica, tratamento dialítico, transfusão de hemoderivados, uso de drogas vasoativas e hemorragia pulmonar maciça.

#### **IV.4. Análise Estatística**

A entrada e análise estatísticas dos dados coletados foram realizadas com auxílio dos programas EpiInfo 3.2.2<sup>TM</sup> e STATA/SE 12.0. Para o primeiro objetivo foi realizada análise univariada de características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de admissão para obtenção daquelas com maior associação com o desfecho oligúria. Cálculos estatísticos empregados foram o Teste  $\chi^2$  para as variáveis categóricas e o Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas

para as variáveis contínuas. Por último, foram selecionados aqueles fatores de risco ou características com  $P < 0,1$  para construção de análise multivariada. Essa análise multivariada dos fatores de risco mais importantes para o desfecho oligúria foi construída através de modelo de Regressão Logística com seleção tipo stepwise para selecionar modelo final.

O segundo objetivo foi alcançado através da análise univariada de complicações pós-internamento em toda a amostra e apenas nos pacientes oligúricos, tendo como desfechos primários morte e hemorragia pulmonar e posterior seleção dos desfechos com maior associação, considerando o critério de  $P < 0,1$ . Cálculos estatísticos empregados nessa etapa foram os mesmos empregados no primeiro objetivo, Teste  $\chi^2$  para as variáveis categóricas e o Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para as variáveis contínuas. As variáveis com maior associação à oligúria contribuíram para construir a análise multivariada de complicações pós-internamento no grupo de pacientes oligúricos, também por modelo de Regressão Logística com seleção tipo stepwise a fim de selecionar modelo final.

#### **IV.5. Aspectos Éticos**

Esse trabalho foi construído com financiamento do Programa de Iniciação Científica da Fiocruz/LPBM-CPqGM, como subprojeto do Projeto “História Natural da Leptospirose Urbana” cujo pesquisador responsável é Dr. Albert Ko. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em 2008 e como consta no parecer anexo, seu período de vigência é do dia 18/12/2008 até o dia 18/12/2013 (Anexo V). Foram utilizados dados secundários para a construção das análises (Anexo IV). Os aspectos éticos foram abordados com os pacientes do estudo através de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## V. RESULTADOS

### V.1. Perfil de pacientes oligúricos e não oligúricos

De 1996 até 2012 foram recrutados 4.389 pacientes, desses, 1.586 obtiveram diagnóstico laboratorial confirmado para leptospirose. Para algumas características analisadas, as diferenças se devem aos distintos números de observações (N). A média de idade encontrada na amostra estudada foi 35 anos com  $SD \pm 15$  (variação 5- 90) , sendo a média do grupo de oligúricos maior, 36.8 anos com  $SD \pm 15$  (variação 5-90), enquanto no grupo de não oligúricos foi 33,4 anos com  $SD \pm 14$  (variação 5-84) com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). O sexo de maior prevalência encontrado foi o masculino. O sorogrupo predominante foi *Icterohaemorrhagiae*, não havendo diferenças de sorogrupos entre doença oligúrica e não oligúrica. Além disso, houve uma média de 6 dias de sintomas antes da procura pelo serviço hospitalar, independente do tipo de doença. De 1586 pacientes, 672 (42,4%) apresentavam doença oligúrica e 914 (57,6%) apresentavam doença não oligúrica.

O levantamento dos dados clínicos e laboratoriais de admissão mostrou diferenças significantes entre pacientes oligúricos e não oligúricos. Os pacientes que desenvolveram oligúria apresentaram mais Queixa de dispneia, com 170 (28,8%) pacientes com doença oligúrica contra 133 (19,3%) com doença não oligúrica. Outra característica com a mesma apresentação foi Queixa de oligúria, com 198 (50,3%) pacientes oligúricos contra 68 (18,5%) pacientes do grupo de não oliguricos referindo o sintoma na admissão ( $P = 0,000$ ;  $RR = 2,79$ ). Outra observação importante foi que os pacientes com doença oligúrica tinham maior probabilidade de serem mais velhos ( $p = 0,0000$ ) e apresentarem outros indícios de doença grave como Ureia de admissão ( $p < 0,0001$ ), Creatinina de Admissão ( $p = 0,0000$ ) e Potássio de admissão ( $p < 0,01$ ) mais elevados que no grupo de não oligúricos. Além disso, nesses pacientes os valores de Plaquetas e Hematócrito ( $p < 0,0001$ ) foram significativamente menores em comparação com grupo de não oliguricos. A contagem de plaquetas de pacientes oligúricos alcançou uma mediana de  $67.000/mm^3$  (IQ25-75%: 42.000-116.000) contra  $99.000/mm^3$  (IQ 25-75%: 58.000-155.000) em pacientes não oligúricos ( $p < 0,0001$ ). Febre foi uma característica clínica muito encontrada independentemente do grupo de pacientes analisado. Outros dados como queixa de hemoptise e o uso de antibiótico antes do internamento não apresentaram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 1).

A análise multivariada por regressão logística revelou quatro variáveis clínicas e laboratoriais do momento da admissão que permaneceram independentemente associadas ao desenvolvimento de oligúria: idade, queixa de dispneia, hematócrito e creatinina. (Tabela 2)

<b>TABELA 1 - PERFIL DE PACIENTES OLIGÚRICOS E NÃO-OLIGÚRICOS</b>						
<i>Características</i>	<i>Oligúricos</i> (n=672)		<i>Não-Oligúricos</i> (n=914)		<b>P*</b>	<b>RR</b>
	<b>N</b>	<b>Nº (%) / Mediana</b> (IQ 25-75%)	<b>N</b>	<b>Nº (%) / Mediana</b> (IQ 25-75%)		
<b>Sexo Masculino</b>	672	559(83,2)	914	778(85,1)	0,295	0,98
<b>Sexo Feminino</b>		113(16,8)		136 (14,9)		1,12
<b>Idade</b>	672	36 (24-48)	914	32 (23-43)	0,000	
<b>Sorogru po Icterohaemorra giae</b>	533	490(91,9)	701	625(89,2%)	0,102**	1,03
<b>Outros</b>		43(8,06)		76(10,8)		0,74
<b>Febre na Admissão</b>	660	631(95,6)	910	882(96,9)	0,168	0,98
<b>Queixa de Oligúria</b>	394	198(50,3)	368	68(18,5)	0,000	2,71
<b>Queixa de Hemoptise</b>	544	120(22,1)	707	170(24)	0,409	0,92
<b>Queixa de Dispneia</b>	591	170(28,8)	690	133(19,3)	0,000	1,49
<b>Ureia de Admissão (mg/dl)</b>	654	131,5 (87-202)	876	92,0 (53-158,5)	0,0000	
<b>Creatinina de Admissão (mg/dl)</b>	645	4,1 (2,4 - 6,1)	862	2,4 (1,5 - 4,4)	0,0000	
<b>Hematócrito de Admissão (%)</b>	602	34 (30-37)	800	35 (31-38,8)	0,0000	
<b>Plaquetas de Admissão (/mm<sup>3</sup>)</b>	439	67.000 (42.000 - 116.000)	413	99.000 (58.000 - 155.000)	0,0000	
<b>Potássio de Admissão (mEq/L)</b>	588	3,6 (3,2 - 4,1)	749	3,5 (3,1 - 3,9)	0,0016	
<b>Uso de ATB antes do internamento</b>	154	52(17,9)	290	20(13)	0,178	1,37
<b>Dias de sintomas</b>	661	6 (5-7)	910	6 (5-8)	0,064	

**Tabela 1** - O primeiro valor corresponde a números absolutos obtidos e o valor em parêntese corresponde a percentual para as variáveis categóricas ou IQ (intervalo interquartil) 25-75% para as variáveis contínuas;

\*Valores de P calculados através do teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas e pelo Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para variáveis contínuas.

\*\* Com exclusão da categoria "não-reagente" e considerando-se apenas duas categorias: Icterohaemorrhagiae e outros sorogrupos

**TABELA 2 - PREDITORES INDEPENDENTES PARA DOENÇA OLIGÚRICA POR ANÁLISE MULTIVARIADA**

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Idade</b>	1,01	1,00 – 1,02	0,0028
<b>Queixa de Dispneia na Admissão</b>	1,58	1,18-2,12	0,0021
<b>Creatinina na Admissão</b>	1,23	1,17-1,31	0,0000
<b>Hematócrito na Admissão</b>	0,97	0,95-0,99	0,0075

## V.2. Complicações Pós-internamento

Em relação às complicações pós-internamento encontradas em pacientes com leptospirose grave, assim como no perfil clínico e epidemiológico, as diferenças percentuais se devem aos distintos números de observação (N). Entre as complicações analisadas, as pulmonares foram as que apresentaram os maiores riscos relativos para doença oligúrica. O manejo terapêutico com ventilação mecânica ocorreu em 56 (28,8%) pacientes com oligúria e em apenas 10 (3,1%) pacientes não oligúricos ( $p < 0,0001$ ; RR=9,12). O desenvolvimento de Hemorragia Pulmonar foi muito mais frequente em pacientes oligúricos com 55 (8,2%) em relação aos não oligúricos com apenas 11 (1,2%) ( $p < 0,0001$ ; RR=6,84). Todas as complicações associadas a medidas de tratamento foram também mais frequentes em pacientes oligúricos. Houve um número maior de prescrições de drogas vasoativas e de esteroides para pacientes oligúricos, com diferenças estatisticamente significantes. Foram 46 (34,3%) pacientes oligúricos com uso drogas vasoativas enquanto 12 (4,2%) dos não oligúricos fizeram uso dessas substâncias ( $p < 0,0001$ ; RR=8,16). Já os esteroides foram prescritos para 34 (11,7%) dos pacientes oligúricos contra 8 (2,1%) dos pacientes não oligúricos ( $p < 0,0001$ ; RR=5,57). Outros procedimentos terapêuticos associados à doença oligúrica foram diálise e transfusão. O primeiro foi realizado em 280 (41,9%) pacientes oligúricos e em apenas 79 (8,7%) não oligúricos ( $p < 0,0001$ ; RR=4,80). Foram transfundidos 135 (21,7%) pacientes oligúricos contra 41 (5,1%) pacientes não oligúricos ( $p < 0,0001$ ; RR=4,25).

O desfecho clínico morte também foi muito mais comum em pacientes com oligúria com 117 (17,9%) contra 21 (2,3%) pacientes sem oligúria ( $p < 0,0001$ ; RR=7,78). O internamento em UTI e o achado de alteração do estado mental também demonstraram o mesmo padrão, sendo mais frequentes em pacientes oligúricos. 258 (40,4%) dos pacientes oligúricos foram internados em UTI enquanto apenas 62 (8,5%) pacientes não oligúricos necessitaram desse tipo de internamento ( $p < 0,0001$ ; R= 4,75). O achado de alteração do estado mental ocorreu em 46 (10,1%) pacientes com doença oligúrica e em 28 (6,6%), porém não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0616$ ; RR=1.53).

As complicações Período de internamento na UTI ( $p = 0,5516$ ) e bolsas de hemácia ( $p = 0,3363$ ) não apresentaram diferenças com significância estatística entre os dois grupos, apesar de que o período de internamento geral foi estatisticamente significativo e maior nos pacientes oligúricos ( $p < 0,0001$ ), bem como internamento na UTI apresentaram diferenças relevantes entre os dois grupos analisados.

As complicações evidenciadas em exames laboratoriais mostraram padrão semelhante ao perfil laboratorial na admissão. Os pacientes oligúricos apresentaram menores valores para mínimo de plaquetas, mínimo de hematócrito e TP. A mediana do mínimo de hematócrito foi 28% (IQ25-75%: 23-33) para pacientes oligúricos, enquanto em pacientes não oligúricos foi 32,3% (IQ25-75%: 28-36) ( $p=0,0000$ ). Os mínimos de plaquetas alcançaram valores abaixo da normalidade para ambos os grupos, porém na doença oligúrica a mediana foi 47.000/mm<sup>3</sup> (IQ25-75%: 32.000-83.000) contra 95.500/mm<sup>3</sup> (IQ25-75%: 59.000-157.000) na doença não oligúrica ( $p<0,0001$ ). O tempo de protrombina foi 70,5% (IQ25-75%: 59,5-90) em pacientes oligúricos e 86% (IQ25-75%: 68-100) em pacientes não oligúricos ( $p<0,0001$ ). O máximo de Bilirrubina Indireta foi visto em pacientes com doença oligúrica com 4,5mg/dl (IQ25-75%: 1,9-9,89) contra 2,14mg/dl (IQ25-75%: 1,0 -4,8) em pacientes sem oligúria ( $p<0,0001$ ). O mesmo ocorreu com marcadores de função renal. O máximo de creatinina foi 5mg/dl (IQ25-75%: 3-9) para pacientes oligúricos, enquanto nos pacientes não oligúricos a mediana foi 2,8 mg/dl (IQ25-75%: 1,4-4,9) ( $p<0,0001$ ) e para Ureia os oligúricos apresentaram mediana dos valores máximos 171mg/dl (IQ25-75%: 113-244) e os não oligúricos, 106mg/dl (IQ25-75%: 61-184) ( $p<0,0001$ ). Os dados laboratoriais para mínimo de potássio sérico ( $p=0,0612$ ) e máximo de bilirrubina direta ( $p=0,104$ ) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes. Já o máximo de potássio sérico apresentou diferença com significância estatística, sendo o valor mediano 4,4mEq/L (IQ25-75%: 3,8-5,0) para pacientes oligúricos e 4,1mEq/L (IQ25-75%: 3,6-4,6) para pacientes não oligúricos ( $p<0,0001$ ). (Tabela 3)

**TABELA 3 - COMPLICAÇÕES PÓS-INTERNAMENTO EM PACIENTES OLIGÚRICOS E NÃO-OLIGÚRICOS (N=1586)**

<i>Complicações</i>	<i>Oligúricos</i> (N= 672)		<i>Não Oligúricos</i> (N=914)		<b>P*</b>	<b>RR</b>
	<b>N</b>	<b>Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</b>	<b>N</b>	<b>Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</b>		
<b>Insuficiência Respiratória Aguda</b>	672	94(14)	914	63 (6,9)	0,0000	2,03
<b>Hemorragia Pulmonar</b>	672	55 (8,2)	914	11(1,2)	0,0000	6,84
<b>Morte</b>	655	117 (17, 9)	907	21 (2,3)	0,0000	7,78
<b>UTI</b>	639	258 (40,4)	730	62 (8,5)	0,0000	4,75
<b>Período de UTI (dias)</b>	30	8 (3-15)	20	6,5 (4-9,5)	0,5516	
<b>Período de Internamento (dias)</b>	671	8 (6-12)	908	7 (5-10)	0,0000	
<b>Estado Mental Alterado</b>	454	46 (10,1)	423	28(6,6)	0,0616	1,53
<i>Relacionadas ao Tratamento</i>						
<b>Diálise</b>	672	280 (41,9)	914	79 (8,7)	0,0000	4,8
<b>Transfusão</b>	176	135(21,7)	124	41(5,1%)	0,0000	4,25
<b>Bolsas de Hemácias</b>	132	2,5 (2-5)	41	2 (2-4)	0,3363	
<b>Suporte com Oxigênio</b>	136	74 (54,4)	284	60 (21,1)	0,0000	2,57
<b>Ventilação Mecânica/ Intubação</b>	198	56 (28,3)	318	10 (3,1)	0,0000	9,12
<b>Uso de Drogas Vasoativas</b>	134	46 (34,3)	283	12 (4,2)	0,0000	8,16
<b>Uso de Esteroides</b>	291	34 (11,7)	374	8 (2,1)	0,0000	5,57
<i>Dados Laboratoriais</i>						
<b>Mínimo de Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	95	47.000 (32.000-83.000)	242	95.500 (59.000-157.000)	0,0000	
<b>Mínimo de Hematócrito (%)</b>	653	28 (23-33)	864	32,3 (28-36)	0,0000	
<b>Máximo de Bilirrubina Direta (mg/dl)</b>	560	11 (4,5-20)	756	10,6 (3,7-19,1)	0,104	
<b>Máximo de Bilirrubina Indireta (mg/dl)</b>	560	4,45 (1,9 - 9,89)	753	2,14 (1,0-4,8)	0,0000	
<b>Máximo de Creatinina (mg/dl)</b>	667	5 (3,0 - 6,9)	894	2,8(1,4-4,9)	0,0000	
<b>Máximo de Ureia (mg/dl)</b>	669	171 (113-244)	899	106 (61-184)	0,0000	
<b>Mínimo de TP (%)</b>	172	70,5 (59,5-90)	283	86 (68-100)	0,0000	
<b>Máximo de Potássio Sérico (mEq/L)</b>	651	4,4 (3,8-5,0)	869	4,1(3,6-4,6)	0,0000	
<b>Mínimo de Potássio Sérico (mEq/L)</b>	651	3,2(2,9-3,6)	867	3,2(3,0-3,7)	0,0612	

**Tabela 3** - O primeiro valor corresponde a números absolutos obtidos e o valor em parêntese corresponde a percentual para as variáveis categóricas ou IQ (intervalo interquartil) 25-75% para as variáveis contínuas;

\*Valores de P calculados através do teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas e pelo Teste Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para variáveis contínuas.

### V.3. Perfil de Pacientes Oligúricos

Após análise de toda a amostra, foi realizado o perfil de pacientes oligúricos que foram óbito e que sobreviveram. Observa-se que os pacientes oligúricos que foram a óbito apresentaram mais sinais de gravidade na admissão e idade mais elevada em relação ao sobreviventes. Mais uma vez, nessa análise, as diferenças ocorrem, para algumas variáveis, devido aos diferentes números de observação (N). O sexo masculino ( $p=0,3656$ ) predominou tanto no grupo de sobreviventes quanto no grupo de desfecho fatal, assim como outras características clínicas da doença como sorogrupos Icterohaemorrhagiae e febre, não havendo diferenças estatisticamente significante entre os grupos. A idade ( $p<0,0001$ ), por sua vez, foi maior em pacientes não sobreviventes, com mediana de 46 anos (IQ: 39-53) contra 33 anos (IQ: 23-79) nos pacientes que sobreviveram à doença. Entre as queixas clínicas da admissão, a queixa de dispneia ( $p<0,001$ ) foi a única que apresentou diferença estatisticamente significante, com 42 pacientes não sobreviventes (43,3%) contra 128 (25,9%) não sobreviventes.

Em relação as características laboratoriais admissionais, observa-se que marcadores de lesão renal estão mais elevados tanto em pacientes oligúricos sobreviventes como nos não sobreviventes, porém nos pacientes que foram a óbito, esses valores são ainda mais elevados. A mediana de ureia sérica ( $p=0,0003$ ) para pacientes sobreviventes foi 127 ( IQ:84-191), valor que apesar de bastante elevado, é menor que 163 (IQ:105-245), a mediana do grupo que foi óbito. O mesmo é observado com a creatinina ( $p<0,05$ ) e potássio sérico ( $p<0,05$ ). Os marcadores hematológicos também apresentaram medianas abaixo do valor padrão considerado normal em ambos os grupos de pacientes oligúricos, porém no grupo de não sobreviventes tanto hematócrito ( $p<0,05$ ) , com 32% (28-36) contra 34% (30-37) em pacientes não sobreviventes quanto plaquetas ( $p<0,05$ ) com 56.000 (34.000-80.000) foram menores ainda. O potássio sérico ( $p<0,05$ ), como esperado, foi levemente maior em pacientes oligúricos não sobreviventes com 3,8 mEq/L (3,3-4,5) contra 3,6 mEq/L (3,2-4,5) em sobreviventes. (Tabela 4)



**TABELA 4 - PERFIL DOS OLIGÚRICOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES (N=672)**

<i>Características</i>	<i>Não Sobreviventes</i> (n=117)		<i>Sobreviventes</i> (n=555)		<i>P*</i>
	<i>N</i>	<i>Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</i>	<i>N</i>	<i>Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</i>	
<b>Sexo Masculino</b>	117	94 (80,3)	555	465 (83,78)	0,3656
<b>Idade</b>	117	46 (39-53)	555	33 (23-79)	0,0000
<b>Sorogru p<sup>o</sup></b>	67	63 (94)	466	427 (91,6)	0,5001
<b>Outros</b>		4 (6)		39 (8,4)	**
<b>Febre na Admissão</b>	113	108 (95,6)	547	523 (95,6)	0,9859
<b>Queixa de Oligúria</b>	65	38 (58,5)	329	160 (48,6)	0,1475
<b>Queixa de Hemoptise</b>	89	17 (19,1)	455	103 (22,3)	0,4618
<b>Queixa de Dispneia</b>	97	42 (43,3)	494	128 (25,9)	0,0005
<b>Ureia de Admissão (mg/dl)</b>	113	163 (105-245)	541	127(84-191)	0,0003
<b>Creatinina de Admissão (mg/dl)</b>	109	5(2,7-7,0)	535	4 (2,2 -5,8)	0,0034
<b>Hematócrito de Admissão (%)</b>	97	32 (28-36)	505	34 (30-37)	0,0230
<b>Plaquetas de Admissão (/mm<sup>3</sup>)</b>	69	56.000 (34.000-80.000)	369	72.000(45.000-118.000)	0,0019
<b>Potássio de Admissão (mEq/L)</b>	92	3,8 (3,3-4,5)	469	3,6 (3,2-4,5)	0,0120
<b>Dias de sintomas</b>	114	6 (5-7)	547	6 (5-7)	0,9359

**Tabela 4** - O primeiro valor corresponde a números absolutos obtidos e o valor em parêntese corresponde a percentual para as variáveis categóricas ou IQ (intervalo interquartil) 25-75% para as variáveis contínuas;

\*Valores de P calculados através do teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas e pelo Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para variáveis contínuas.

#### V.4. Complicações em pacientes oligúricos

As complicações mais associadas a morte em paciente oligúricos foram as relacionadas a envolvimento pulmonar, sendo Hemorragia Pulmonar – variável que traduz a presença de SHP, desde quadros mais brandos como hemoptise a graves como exteriorização de grande volume de sangue - a de maior risco relativo ( $p < 0,0001$  e  $RR = 7,11$ ). A outra complicação de maior risco relativo é a ventilação mecânica ( $p < 0,0001$  e  $RR = 4,61$ ), a qual é inerente a terapia de suporte nos pacientes com SHP, 33 (70,2%) pacientes que foram óbito foram entubados e 33 (28,2%) tiveram quadro de hemorragia pulmonar, enquanto no grupo de sobreviventes apenas 23 (15,2%) necessitaram ser entubados e apenas 22 (4%) apresentaram alguma forma de hemorragia pulmonar.

Outros procedimentos terapêuticos foram mais comumente realizados em pacientes oligúricos não sobreviventes foram diálise, transfusão e internamento em UTI. O primeiro foi realizado em 73 (62,4%) pacientes que foram a óbito, enquanto que 207 (37,7%) pacientes do grupo de sobreviventes realizaram alguma forma de diálise durante o tratamento ( $p < 0,0001$ ;  $RR = 1,67$ ).

Foram transfundidos 41 (37,67%) pacientes oligúricos não sobreviventes contra 94 (18,3%) pacientes sobreviventes ( $p < 0,0001$ ;  $RR = 2,05$ ). Além disso, houve um número maior de prescrições de drogas vasoativas ( $p < 0,0001$ ;  $RR = 4,17$ ) e de esteroides ( $p < 0,0001$ ;  $RR = 4,10$ ) para pacientes oligúricos, com diferenças estatisticamente significantes. O internamento em UTI foi mais comum em oligúricos não sobreviventes ( $p < 0,0001$ ;  $RR = 2,18$ ), porém o período de internamento na UTI não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes sobreviventes ou não ( $p = 0,1417$ ), em contraste com o tempo total de internamento, o qual teve mediana de 3 dias (1-7) para pacientes não sobreviventes enquanto os sobreviventes ficaram 9 dias (7-13) ( $p < 0,0001$ ).

Em relação aos exames laboratoriais que denotam agravamento do quadro clínico, os pacientes oligúricos, em geral, assim como no perfil admissional, apresentaram valores bastante alterados de marcadores de função renal, índices hematimétricos, contagem plaquetária. Os únicos dados laboratoriais que não apresentaram significância estatística foram as bilirrubinas indireta ( $p = 0,3114$ ) e direta ( $p = 0,1643$ ), apesar da tendência desta última ser mais elevada nos pacientes que foram a óbito. Creatinina e ureia estão elevadas em ambos os grupos de pacientes, porém no grupo de não sobreviventes a creatinina alcança mediana de 6,1mg/dl (4,2-7,5) e ureia, 214mg/dl (142-282), valores mais elevados que 4,8 mg/dl (2,9-6,7) de creatinina e 164mg/dl (110-234) de ureia do grupo de sobreviventes ( $p < 0,0001$  para ambos). Em relação aos marcadores hematológicos e de hemostasia, o TP apresentou-se mais alterado em pacientes que foram a óbito, com mediana de 59% (29-72) contra 73 (62-93), apontando possível existência de distúrbio de coagulação em pacientes que evoluem para o óbito ( $p < 0,0001$ ). Os pacientes que foram a óbito apresentaram níveis séricos de potássio mais elevados com mediana de valores máximos durante o internamento de 5,0mEq/L (3,95-6,15) enquanto os sobreviventes apresentaram 4,35mEq/L para essa mediana ( $p < 0,0001$ ).

Após análise multivariada das complicações com diferenças estatisticamente significantes entre pacientes oligúricos sobreviventes e não sobreviventes, apenas as variáveis hemorragia pulmonar maciça e idade permaneceram independentemente associadas ao óbito em pacientes oligúricos. (Tabela 6)

**TABELA 5 - COMPLICAÇÕES EM PACIENTES OLÍGÚRICOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES**

<i>Complicações</i>	<i>Não Sobreviventes</i>		<i>Sobreviventes</i>		<i>P*</i>	<i>RR</i>
	<i>N</i>	<i>Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</i>	<i>N</i>	<i>(N=555) Nº (%) / Mediana (IQ 25-75%)</i>		
<b>Insuficiência Respiratória Aguda</b>	117	49 (41,9)	555	75 (13,5)	0,0000	3,09
<b>Hemorragia Pulmonar Maciça</b>	117	33 (28,2)	555	22 (4)	0,0000	7,11
<b>UTI</b>	114	80 (70,2)	555	178 (33,9)	0,0000	2,18
<b>Período de Internamento (dias)</b>	103	3 (1-7)	551	9 (7-13)	0,0000	
<b>Período de UTI (dias)</b>	43	4 (2-10)	96	6(4-8)	0,1417	
<b>Estado Mental Alterado</b>	77	16 (20,8)	375	28 (7,5)	0,0003	2,78
<i>Relacionadas ao Tratamento</i>						
<b>Diálise</b>	117	73 (62,4)	555	207 (37,3)	0,0000	1,67
<b>Transusão</b>	109	41 (37,6)	513	94 (18,3)	0,0000	2,05
<b>Bolsas de Hemácias</b>	41	4 (2-7)	90	2 (2-4)	0,0055	
<b>Suporte com Oxigênio</b>	34	30 (88,2)	102	44 (43,1)	0,0000	2,04
<b>Ventilação Mecânica/ Intubação</b>	47	33 (70,2)	151	23 (15,2)	0,0000	4,61
<b>Uso de Drogas Vasoativas</b>	34	27 (79,4)	100	19 (19)	0,0000	4,17
<b>Uso de Esteroides</b>	57	17 (29,8)	234	17 (7,3)	0,0000	4,10
<i>Dados Laboratoriais</i>						
<b>Mínimo de Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	69	56.000 (34.000-80.000)	369	72.000 (45.000-118.000)	0,0019	
<b>Mínimo de Hematócrito (%)</b>	110	24,45 (20-30,5)	545	29 (24-33)	0,0001	
<b>Máximo de Bilirrubina Direta (mg/dl)</b>	84	12,56 (4,1-25,1)	476	11,0 (4,7-19,38)	0,1643	
<b>Máximo de Bilirrubina Indireta (mg/dl)</b>	84	4,0 (1,52-8,95)	476	4,5 (2,0-10,05)	0,3114	
<b>Máximo de Creatinina (mg/dl)</b>	114	6,1 (4,2-7,5)	553	4,8 (2,9-6,7)	0,0000	
<b>Máximo de Ureia (mg/dl)</b>	115	214 (142-282)	554	164 (110-234)	0,0000	
<b>Mínimo de TP (%)</b>	104	59 (29-72)	73	73 (62-93)	0,0001	
<b>Máximo de Potássio Sérico (mEq/L)</b>	116	5,0 (3,95-6,15)	554	4,53 (3,8-4,8)	0,0000	
<b>Mínimo de Potássio Sérico (mEq/L)</b>	104	3,45 (2,95-3,8)	547	3,2 (2,9-3,5)	0,0023	

Tabela 5 - O primeiro valor corresponde a números absolutos obtidos e o valor em parêntese corresponde a percentual para as variáveis categóricas ou IQ (intervalo interquartil) 25-75% para as variáveis contínuas;

\*Valores de P calculados através do teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas e pelo Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para variáveis contínuas.

**TABELA 6 - FATORES INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADOS A MORTE EM PACIENTES OLIGÚRICOS**

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Hemorragia Pulmonar Maciça</b>	7,39	2,63-20,77	0,000
<b>Idade</b>	1,06	1,02-1,10	0,000

### V.5. Perfil de Pacientes com SHP

A análise da amostra para a SHP, a forma grave mais associada a mortalidade na literatura e com o maior risco relativo para morte em pacientes oligúricos na análise de complicações para pacientes oligúricos ( $p < 0,0001$  e  $RR = 7,11$ ) demonstrou uma predominância do sexo masculino em ambos os grupos com e sem SHP ( $p = 0,9004$ ) e a febre é uma achado comum sem diferença estatisticamente relevante entre os grupos, semelhante ao que ocorre na análise para doença oligúrica. A idade, por sua vez, apesar de demonstrar uma tendência a ser maior no grupo de pacientes que apresentaram a síndrome, não obteve significância estatística ( $p = 0,1335$ ). Dentre as queixas no momento da admissão, como esperado, os pacientes com SHP apresentam mais sintomas associados a comprometimento pulmonar, como dispneia e hemoptise, e lesão renal grave, a queixa de oligúria. Dispneia foi queixa com maior risco relativo, relatada em 38 pacientes com SHP (62,3%) enquanto que no grupo sem SHP 265 (22,3%) dos pacientes referiram-na ( $p < 0,0001$  e  $RR = 2,86$ ). A queixa de oligúria e oligúria detectada nas primeiras 24 horas de internamento também foram mais encontradas em pacientes que desenvolveram a SHP, porém o maior risco relativo foi da oligúria durante o internamento com 55 (83,3%) dos pacientes que evoluíram com hemorragia pulmonar contra 617 (40,6%) que não evoluíram com SHP ( $p < 0,0001$  e  $RR = 2,05$ ). A oligúria nas primeiras 24 horas esteve presente em 35 (58,3%) dos pacientes com SHP contra 277 (34%) dos pacientes sem a síndrome ( $p < 0,001$  e  $RR = 1,71$ ), essa associação foi um pouco mais forte que queixa de diminuição do débito urinário na admissão com 28 (47,5%) dos pacientes com SHP contra 238 (33,9%) dos que não tiveram SHP. Outra característica clínica associada a SHP foi alteração do nível de consciência na admissão. Apesar de ser uma complicação rara na doença com 9 pacientes (15,3%) do grupo que desenvolveu DHP contra 62 (7,2%) do grupo que não desenvolveu, obteve diferença estatisticamente relevante ( $p < 0,05$  e  $RR = 2,00$ ).

Em relação aos exames admissionais, diferente do que acontece com pacientes oligúricos não houve diferenças estatisticamente significante nos marcadores laboratoriais de função renal, ureia ( $p = 0,7925$ ) e creatinina ( $p = 0,7221$ ) foram elevadas para ambos os grupos em valores semelhantes. Já marcadores hematológicos e potássio sérico apresentaram diferenças com significância estatística importante entre os grupos. Os pacientes que desenvolveram SHP tiveram mediana do potássio

sérico de 3,7 mEq/L (3,5-4), mais elevado que 3,5 mEq/L (3,1-4) obtido no grupo sem SHP ( $p<0,05$ ), enquanto que contagem plaquetária ( $p<0,01$ ) e hematócrito ( $p<0,0001$ ) alcançaram medianas menores em pacientes com SHP, com respectivamente 30% (25,8-34) e 56000/mm<sup>3</sup>(32.000-106.000) contra 35% (30,8-38) e 83000/mm<sup>3</sup> (48.000-142.000) em pacientes sem SHP. Após análise multivariada as características admissionais apenas a detecção de oligúria detectada nas primeiras 24horas, ou seja, no primeiro dia de internamento, foi preditor independente para o desenvolvimento da SHP.

**TABELA 7 - PERFIL DOS PACIENTES QUANTO A SÍNDROME DA HEMORRAGIA PULMONAR (SHP) (N=1586)**

<i>Características</i>	N	<i>com SHP</i>	N	<i>sem SHP</i>	P*	RR
		(N=66) N° (%) / Mediana (IQ 25-75%)		(N= 1520) N° (%) / Mediana (IQ 25-75%)		
<b>Sexo Masculino</b>	66	56	1520	1281	0,9004	
<b>Idade</b>	66	39 (23-49)	1520	33(23-45)	0,1335	
<b>Sorogru po</b>	66	44	1520	1071	0,5090	
<b>Icterohaemorrage</b>						
<b>Outros</b>		22		449		
<b>Febre na Admissão</b>	66	62 (93,9)	1504	1451 (96,5)	0,2808	
<b>Queixa de Oligúria na admissão</b>	59	28 (47,5)	703	238 (33,9)	0,0352	1.40
<b>Oligúria nas Primeiras 24 horas</b>	60	35 (58,3)	815	277 (34)	0,0001	1,71
<b>Oligúria durante internamento</b>	66	55 (83,3)	1520	617 (40,6)	0,0000	2,05
<b>Queixa de Hemoptise</b>	60	24 (40)	1191	266(22,3)	0,0015	1,79
<b>Queixa de Dispneia</b>	61	38 (62,3)	1220	265 (21,7)	0,0000	2,86
<b>Ureia de Admissão (mg/dl)</b>	65	111 (61-172)	1465	108 (65-180)	0,7925	
<b>Creatinina de Admissão (mg/dl)</b>	65	3,3 (1,6-5,7)	1441	3,1 (1,7-5,1)	0,7221	
<b>Hematócrito de Admissão (%)</b>	63	30 (25,8-34)	1339	35 (30,8-38)	0,0000	
<b>Plaquetas de Admissão (/mm<sup>3</sup>)</b>	61	56.000 (32.000-106.000)	791	83.000 (48.000-142.000)	0,0015	
<b>Potássio de Admissão (mEq/L)</b>	60	3,7 (3,5-4)	1275	3,5 (3,1-4)	0,0180	
<b>Bilirrubina Direta na Admissão (mg/dl)</b>	46	9,86 (2,50-17,44)	1072	11,05 (4,67 - 18,40)	0,3665	
<b>Bilirrubina Indireta na Admissão (mg/dl)</b>	43	1,30 (0,79-3,00)	1011	2,03 (0,99-4,00)	0,0420	
<b>Estado Mental na Admissão</b>	59	9 (15,3)	815	62 (7,6)	0,0378	2,00
<b>Dias de sintomas</b>	66	6 (4-7)	1505	6 (5-8)	0,2007	

Tabela 7 - O primeiro valor corresponde a números absolutos obtidos e o valor em parêntese corresponde a percentual para as variáveis categóricas ou IQ 25-75% para as variáveis contínuas;

\*Valores de P calculados através do teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas e pelo Teste de Mann-Whitney/Wilcoxon de amostras pareadas para variáveis contínuas.

**TABELA 8 - PREDITOR INDEPENDENTE PARA SÍNDROME DE HEMORRAGIA PULMONAR (SHP)**

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Oligúria nas Primeiras 24 horas</b>	1,21	1,54-6,76	0,002

## VI. DISCUSSÃO

### VI.1. Fatores de Risco para Doença Oligúrica

As características clínicas no momento da admissão de pacientes com leptospirose obtidas neste estudo foram compatíveis com trabalhos prévios e trazem informações relevantes para a triagem e tratamento eficaz da infecção. A amostra em análise, com 1.586 pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado, é maior em comparação com a maioria dos estudos de desenho semelhante encontrados na literatura. Esse achado se deve ao difícil diagnóstico da infecção, como citado nos artigos de revisão de Macbride et al. (2005) e Barthir et al. (2003), o que prejudica a construção de estudos de vigilância epidemiológica. Quando divididos em grupos de acordo com doença oligúrica ou não, obteve-se 672 (42,2%) pacientes oligúricos, um número consideravelmente maior que os da maioria dos estudos já publicados. No trabalho de Daher et al. (2009), o qual apresenta metodologia mais semelhante, a amostra obtida era de 196 pacientes, com 64 (32,6%) oligúricos e 132 (67,4%) não oligúricos. Portanto, o tamanho da amostra e seus grupos, a despeito da variação de observações a depender da variável analisada, contribuíram para a significância estatística dos resultados obtidos.

O perfil clínico dos pacientes não variou muito em comparação com análises prévias, a média de idade encontrada, foi de de  $35 \pm 14,6$  anos, com média de  $36,8 \text{ anos} \pm 14$  e mediana 36 (24-48) nos oligúricos contra  $33,4 \pm 14$  e mediana 32 (23-43) em não oligúricos ( $p=0,000$ ). O estudo de Daher et al. (2009) obteve média de  $40 \text{ anos} \pm 17$  anos, sendo que os oligúricos, assim como na análise deste estudo, apresentaram idade estatisticamente significativa e maior em relação a não oligúricos com  $42,1 \pm 15,6$  contra  $37,2 \pm 15,4$  ( $p= 0,02$ ) nos não oligúricos. Idade pode ser considerada uma característica clínica preditora de gravidade, pois permaneceu estatisticamente associada a doença oligúrica na análise multivariada. Os 370 casos analisados para sobrevivência por Spichler et al. (2008) apresentaram média de  $43 \text{ anos} \pm 15$  anos para não sobreviventes e  $35 \text{ anos} \pm 16$  anos para sobreviventes. Foi possível perceber que, assim como em estudos com grupos estratificados por sobrevivência, a análise univariada e multivariada, estratificadas para doença oligúrica, apontam uma diferença estatisticamente significativa de idade entre pacientes oligúricos e não oligúricos. Em relação ao sexo, há maior prevalência do sexo masculino em ambos os grupos com 1337 (84,3%) casos, sendo 559 (41,8%) desses casos oligúricos. Esse achado parece estar associado ao maior risco epidemiológico devido à exposição laboral mais frequente no sexo masculino, como também a maior autocuidado do sexo feminino em relação a exposição a enchentes e material potencialmente contaminado como resíduos de material de construção. Em relação à mortalidade, a amostra apresentou 138 óbitos no total, sendo 108 (78,2%) referentes a homens e desses, 94 (87%) eram oligúricos, proporção que não se altera significativamente quando analisado

o grupo de mulheres, das 30 mortes, 23 (76,6%) também apresentaram doença oligúrica. Portanto, na presente análise não foi encontrada uma associação entre sexo e ocorrência de doença mais grave, apenas que o sexo masculino é o mais acometido, tendo vista que o risco epidemiológico e exposição são maiores. Diferentemente, em alguns estudos prévios, como o de Gouveia et al. (2008) e Everard et al. (1995), amostras pequenas parecem ter contribuído para que sexo feminino fosse associado à gravidade e a ocorrência de SHP. Após a análise univariada realizada nesse estudo, foi encontrado que o sexo masculino é mais frequente em ambos os grupos e, apesar do risco relativo para doença oligúrica ser maior em mulheres, 1,12 contra 0,98 para homens, não há associação estatisticamente relevante entre sexo e doença oligúrica ( $p=0,295$ ).

Doença oligúrica foi estatisticamente associada a diversas características da admissão hospitalar que denotam maior gravidade, as quais sugerem futuras complicações e a necessidade de terapias específicas. Foi possível perceber que alguns sintomas referidos pelo paciente, como queixa de dispneia e queixa de oligúria estão associados, com relevância estatística, à doença oligúrica, ou seja, a formas mais graves de doença, com razões de chance respectivamente iguais a 2,7 e 1,5 ( $p=0,000$  para ambas). Esse achado poderia ser analisado de forma mais aprofundada com estudos que se propusessem a analisar associações entre queixas precoces ou no momento da admissão e o desenvolvimento da SHP e óbito. A permanência da associação entre queixa de dispneia e doença oligúrica na análise multivariada deste estudo foi um achado importante, que parece sugerir a existência de elo entre envolvimento renal de maior gravidade e as complicações pulmonares. Outros estudos também encontraram associações semelhantes, como a análise de Daher et al. (2009), na qual foi encontrada que a presença de creptos no exame físico está associada de forma independente a doença oligúrica, com OR de 5,3 ( $p= 0,0001$ ).

Em relação aos dados laboratoriais há uma tendência na literatura a associar apenas sintomas e sinais clínicos devido a muitas inconsistências nos achados laboratoriais, com enorme variação nos estudos conforme localidade e serviço de assistência. No estudo de Daher et al. (2009) apenas creatinina, TP prolongado e bilirrubina direta apresentam diferenças estatisticamente significante entre oligúricos e não oligúricos. Diferentemente, neste estudo, além de valores estatisticamente significantes para níveis séricos de excretas nitrogenadas decorrentes da injúria renal intensa na insuficiência renal oligúrica, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para outros marcadores hematológicos que não o tempo de protrombina. A trombocitopenia, por exemplo, é um achado comum na leptospirose e outras doenças febris agudas, e nesta análise foi mais prevalente, com valor estatístico, em pacientes com insuficiência renal oligúrica tanto na admissão com mediana mais baixa que pacientes como uma complicação da doença. Apesar do estudo de Daher et al (2009) não encontrar essa associação, com  $83.000/\text{mm}^3 \pm 77.000$  em pacientes oligúricos contra



75.000/mm<sup>3</sup> ± 63.000 em não oligúricos (p = 0,40), o estudo de Spichler et al. (2008) considerou plaquetopenia como valores de contagem plaquetária menores que 70.000/mm<sup>3</sup> e obteve 61% contra 36% com OR: 2,6 (p<0.0001) na análise univariada e o dado laboratorial permaneceu como preditor independente para morte em análise multivariada com razão de chances igual a 2,2 (p=0,01). Esses achados sugerem importância da plaquetopenia na evolução e gravidade da doença e os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão bem elucidados. O estudo de Wagennar et al. (2010) encontrou associação entre trombocitopenia e sangramentos (OR 4,6, IC 95% 1,3-1,6), mas não com a mortalidade (OR 2,1, IC 95%: 0,5-9,0). O principal marcador de sangramento grave e de mortalidade encontrado nesse estudo foi tempo de protrombina prolongado, assim como, na análise univariada de complicações também foi encontrado a associação de tempo de protrombina alterado e doença oligúrica (p=0.001). Além da possível ativação da cascata de coagulação associada a própria infecção com supressão da trombocitopoese a nível medular, estão sendo analisados genes da *L. interrogans* que parecem decodificar proteínas com função semelhante a proteínas animais responsáveis pela homeostasia como hemolisinas e proteínas esfingomielinase-like. Não obstante, uremia já foi reconhecida como uma das causas de disfunção plaquetária, portanto, uma lesão renal grave que culmina com uremia importante poderia estar contribuindo para agravamento de quadro clínico e óbito. Na análise multivariada realizada no presente estudo apenas creatinina e hematócrito permaneceram associados de forma independente à doença oligúrica. Os elevados valores de excretas nitrogenadas já eram esperados, uma vez que a lesão renal determina tanto oligúria como aumento de creatinina de forma proporcional, portanto, a atenção aos valores desse marcador laboratorial da função renal pode ajudar na triagem de pacientes mais graves. Já os valores de hematócrito, com mediana bem abaixo da normalidade, denotam que a ocorrência de lesão renal grave parece estar mais associada ao maior grau de sangramento, seja por disfunção plaquetária ou outros mecanismos diretos ou indiretos – autoimunes, por exemplo – mediado pela leptospira. Entretanto, é difícil definir, na presente análise, se a condição hemodinâmica deteriorada poderia estar interferindo na lesão renal e não o contrário, como já foi sugerido pela hipótese de disfunção plaquetária provocada pela uremia ou mesmo que ambos mecanismos fisiopatológicos se complementam. Outro fator limitante é que a contagem de plaquetas, sem avaliação de outros parâmetros, como agregometria plaquetaria, contribui de forma incipiente para compreender esse mecanismo fisiopatológico

No estudo de Daher et al.(2009), em concordância com os achados do presente estudo, idade avançada, maior que 40 anos, e elevação de creatinina sérica são bons preditores independentes para doença oligúrica. Além dessas, outras variáveis foram associadas de forma independente à oligúria como diminuição do pH arterial, elevação de transaminase e bilirrubinas, creptos no exame físico admissional e hiponatremia, não sendo estudadas associações com variáveis relacionadas à alterações hemodinâmicas e à própria hemorragia.

Outras características clínicas que podem interferir no evolução e prognóstico da infecção são hábitos de vida do paciente e comorbidades. Poucos estudos até o momento analisaram a influência do tabagismo ou de pneumopatias crônicas no envolvimento da lesão pulmonar e ainda não foi descrito se doenças renais crônicas ou uso de substâncias nefrotóxicas como anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, podem contribuir para o desenvolvimento de doença renal mais grave, com oligúria ou anúria no curso da infecção por leptospirose. Na presente análise, essas características não foram analisadas, uma vez que não foram sistematicamente questionadas na avaliação clínica de pacientes com suspeita de leptospirose, pois a maioria deles é jovem, com média de 35 anos, faixa etária em que a prevalência de comorbidades ainda é baixa.

## **VI.2. Padrão de Complicações em Pacientes Oligúricos**

No trabalho de Daher et al. (2009) a doença oligúrica já demonstrava ter relação, ainda não bem definida, com o envolvimento pulmonar, uma vez que apresentou associação estatística com dispneia e insuficiência respiratória. Na presente análise, as complicações decorrentes de envolvimento pulmonar foram mais prevalentes em pacientes oligúricos em comparação com não oligúricos. Elas apresentaram os maiores riscos relativos, sendo uso de ventilação mecânica com finalidade terapêutica a variável de maior risco relativo (RR: 9,1), seguida de hemorragia pulmonar maciça (RR: 6,8), o que reforça a existência de alguma relação associativa entre a lesão renal mais intensa e desenvolvimento de quadro pulmonar grave. Essa associação pode ser observada de forma mais relevante na clínica quando demonstrado que a complicação de maior risco relativo para pacientes oligúricos não sobreviventes foi hemorragia pulmonar maciça (RR: 7,1), seguida de ventilação mecânica (RR: 4,6). Na análise multivariada, apenas idade e hemorragia pulmonar maciça permanecem associadas a morte em paciente oligúricos com significância estatística. Não obstante, como era esperado, a associação de doença oligúrica com o óbito também apresentou relevância estatística (RR: 7,8), o que contribui para a importância do sinal clínico por si só como preditor de pior prognóstico.

O manejo do paciente com leptospirose grave é bastante complexo, uma vez que demanda não somente de antibioticoterapia apropriada, mas também de suporte terapêutico delicado como balanço hídrico adequado, reposição de hemoderivados, ventilação mecânica, diálise e já existem relatos de casos do emprego de hemofiltração com plasmaférese. Esses procedimentos, principalmente a terapia renal dialítica, trouxeram enormes avanços no tratamento da infecção, contribuindo de forma significativa para diminuição da mortalidade. Entretanto, assim como qualquer outra intervenção médica, existem efeitos adversos e riscos, principalmente na hemotransfusão e terapia dialítica associada a reposição volêmica inadequada. Portanto, faz-se

necessário estudos que avaliem a eficácia desses procedimentos e possibilitem o aprimoramento do suporte terapêutico. Apesar de existirem evidências controversas, como o estudo de Daher et al. (1999), o qual demonstrou não haver associação entre estertores creptantes e oligúria, é possível levantar a hipótese de que a prevenção da hipervolemia contribui para a proteção de função pulmonar, de forma que a diálise precoce e balanço hídrico não excessivamente positivo são benéficos para a evolução da doença, como a mesma autora principal traz em outra publicação no ano de 2009. É importante, pois, o desenvolvimento de novos métodos de proteção pulmonar, principalmente em relação a técnica de ventilação mecânica, uma vez que seu uso é mais frequente em pacientes mais graves, com oligúria e com SHP.

Ko et al. (1999) associaram alteração do estado mental a pior prognóstico, no presente estudo, porém, estado mental alterado não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação de complicações entre pacientes oligúricos e não oligúricos ( $p=0,0616$  e  $RR:1,5$ ). Além disso, quando analisado em relação a sobrevivência em pacientes oligúricos também não foi obtida significância estatística. Na análise apenas de pacientes oligúricos e de aqueles que desenvolveram a SHP, entretanto, essa característica apresentou significância estatística e foi mais incidente em pacientes que foram a óbito ( $p= 0,0003$ ;  $RR=2,78$ ) e nos que desenvolveram a síndrome ( $p= 0,0378$ ;  $RR=2,0$ ), portanto, ainda que não seja associada a doença oligúrica, rebaixamento de consciência ainda funciona como preditor de pior prognóstico. Outra variável laboratorial com resultados interessantes foram as bilirrubinas. Na análise de complicações pós-internamento para pacientes oligúricos e não oligúricos, apenas bilirrubina indireta foi maior e estatisticamente significativa na doença oligúrica ( $p: 0,0000$ ). Entretanto, quando analisado em relação a sobrevivência em pacientes oligúricos, não houve significância estatística ( $p=0,3114$ ). Esse achado remete aos relatos de Trevejo et al. (1995), nos quais foram descritos casos de SHP anictéricos e associados à elevada mortalidade. É importante ressaltar, porém, que em determinadas regiões a icterícia ou bilirrubinas elevadas foram associadas a pior prognóstico, como o estudo de Daher et al. (2009) no qual a bilirrubina direta elevada foi apontada como preditor de oligúria. Essa discordância de evidências reforça o caráter pleomorfo da doença a depender da localidade.

O estudo de Spichler et al. (2008) revelou que intervalos menores entre aparecimento de sintomas e hospitalização, ou seja, uma doença de progressão mais rápida, está associada a desfechos fatais. Já no estudo de Daher et al. (2009), foi discutido que o atraso no referenciamento de casos graves para serviço de assistência apropriados está associado a maior probabilidade de desfecho desfavorável. Ainda nesse mesmo estudo pacientes oligúricos e não oligúricos apresentaram em média o mesmo período de internamento e foi ainda sugerido que o tempo de recuperação de ambos

grupos é similar, visto que passavam o mesmo período hospitalizados. No presente estudo, porém, foi encontrado que o período de internamento é maior para pacientes oligúricos ( $p=0,0000$ ) em comparação com não oligúricos, o que sugere que esses pacientes necessitam de maior tempo para recuperação, bem como mais procedimentos terapêuticos como diálise e seus riscos inerentes. Quando analisados apenas pacientes oligúricos em relação a sobrevivência, assim como sugerido no estudo de Spichler et al. (2008), os não sobreviventes apresentaram período de internamento menores e estatisticamente significantes em relação aos que sobreviveram. Um achado interessante, que também colabora na compreensão dessas questões, foi que, apesar do internamento na UTI ser mais associado a doença oligúrica, o tempo de internamento na UTI, tanto comparando grupo de oligúricos com não oligúricos como oligúricos sobreviventes e que foram a óbito, não apresentou diferença estatisticamente significativa. Esse dado parece sugerir que pacientes oligúricos, apesar de passarem mais tempo hospitalizados, a depender da gravidade da doença, vão a óbito mais rápido quando comparados àqueles que, apesar de apresentarem doença oligúria, tiveram suporte terapêutico adequado. A análise de complicações em pacientes oligúricos de acordo com a sobrevivência facilitou muito a compreensão do padrão de complicações em pacientes oligúricos e sua associação com pior prognóstico.

Após a observação de que a hemorragia pulmonar maciça é a complicação de maior associação com doença oligúrica e óbito, a análise do perfil de pacientes que desenvolvem ou não SHP trouxe esclarecimento em relação a predisposição e risco para esse quadro mais grave. O sexo masculino e a idade não foram associados ao desenvolvimento de SHP, diferente de doença oligúrica que apresenta uma associação com idade mais avançada. O achado de significância estatística entre queixa de oligúria referida pelo paciente no momento da admissão, oligúria detectada no hospital durante as primeiras 24 horas de internamento e oligúria durante o internamento com o desenvolvimento da SHP também foi encontrado no estudo de Gouveia et al. (2008). E na análise multivariada foi possível observar que a detecção de oligúria nas primeiras 24 horas de internamento pode funcionar como preditor da SHP, reforçando a associação entre doença oligúrica e comprometimento pulmonar grave. Essa achado pode auxiliar na determinação precoce do risco de formas graves, bem como na sua estratificação para que sejam tomadas medidas terapêuticas apropriadas. Entretanto, são necessários estudos com desenho apropriado para avaliar de forma mais aprofundada essa associação.

A avaliação dos preditores de pior prognóstico para leptospirose deve ser realizada levando em consideração aspectos epidemiológicos locais, uma vez que a doença se apresenta de formas distintas nas diversas localidades. Em Salvador, conforme achados na presente análise, é importante

atentar para os sinais de insuficiência renal grave e sinais de comprometimento pulmonar, apresentações da infecção que são mais associadas a mortalidade. São necessários mais estudos de revisão para determinar os fatores específicos para cada localidade e assim auxiliar na avaliação e tratamento médico precoce e eficaz.

### **VI.3. Limitações do Estudo**

O presente estudo foi baseado em dados colhidos em prontuário, de forma retrospectiva, o que restringiu a quantidade de informações disponíveis para análise. Além disso, como quase todo estudo de coorte histórico, não foi empregada randomização, de forma que os resultados, além de apresentarem diferentes números de observação por ausência de informações no banco de dados, estão sujeitos a fatores extrínsecos desconhecidos ou mesmo a uma exposição não controlada, como por exemplo as nefropatias e pneumopatias crônicas e hábitos de vida que possam influenciar na gravidade da doença. As análises multivariadas realizadas nesse estudo tem um objetivo exploratório para fatores de risco e complicações mais associadas a doença oligúria, mas devem ser validadas independentemente, com estudos prospectivos ou de maior controle de exposição. Ainda assim, é possível afirmar que existe plausibilidade biológica e consistência nos resultados das modelagens em relação a análise univariada.

## VII. CONCLUSÕES

1. Após recrutamento de 4.389 pacientes, o diagnóstico de leptospirose foi confirmado para 1.586. A mediana das idades foi 35 anos, o sexo mais prevalente foi o masculino e sorogrupo bacteriano mais encontrado foi o Icterohaemorrhagiae.
2. Doença oligúrica é mais prevalente em pacientes de idade avançada e apresenta na admissão queixas como oligúria e dispneia, além de outros parâmetros laboratoriais bastante alterados.
3. A queixa de dispneia permaneceu estatisticamente significativa na análise multivariada como preditor de doença oligúrica no momento da admissão, o que sugere uma associação entre lesão renal grave e comprometimento pulmonar.
4. As complicações pulmonares obtiveram os maiores riscos relativos quando comparados grupo de pacientes oligúricos e não oligúricos, sendo a ventilação mecânica a que apresentou o maior risco ( $p=0,0000$ ;  $RR=9,1$ ).
5. A complicação mais associada ao óbito em pacientes oligúricos foi hemorragia pulmonar maciça ( $p=0,0000$ ;  $RR=7,1$ ).
6. Oligúria mensurada nas primeiras 24 horas do internamento foi independentemente associada ao desenvolvimento de SHP ( $p=0,002$ ;  $OR: 1,21$ ).
7. As associações estatísticas entre doença oligúrica e complicações pulmonares, bem como o achado de dispneia como preditor independente para doença oligúrica sugerem uma modulação da gravidade determinada pela intensidade do comprometimento renal.

## VIII. SUMMARY

### POST-INTERMENT COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH OLIGURY IN PATIENTS WITH LEPTOSPIROSIS FROM SALVADOR - BAHIA

**Background:** Oliguria is one of the most important clinical signs in patients with leptospirosis because it can predict severity and mortality. Even more, physiopathological mechanisms of severity in leptospirosis are still unclear on literature. The lack of this knowledge makes risk stratification and patient care harder for practitioners, specially those patients with oliguric disease and pulmonary hemorrhage syndrome. **Objectives:** Identify clinical predictors of oliguric disease and identify post internment complications associated with oliguric disease. **Methodology:** This is a retrospective cohort study, which involved data collection at an infectious diseases reference hospital from Salvador – Bahia. Patients selection criteria were acute fever syndrome plus myalgia conjunctival suffusion, jaundice, oliguria, bleedings, elevated aminotransferases, creatinine and urea. Statistical analysis were done with EpiInfo 3.2.2™ e STATA/SE 12.0. **Results:** There were 1.586 patients divided in 914 oliguric and 672 non-oliguric. Oliguric patients had more severe laboratorial alterations and more frequency of dyspnea. Four variables remained independently associated with oliguric disease: age, dyspnea, low hematocrit and elevated blood serum creatinine. Patients with Pulmonary Haemorrhage Syndrome - the complication which was the most associated with oliguria - had oliguria as a symptom at admission and on multivariate analysis the first 24 hours of internment oliguria was associated with the syndrome. **Discussion:** Clinical and epidemiologic features on admission did not vary from other studies on literature. Oliguric patients have older ages and dyspnea, which suggests a link between severe kidney injury and pulmonary involvement. Furthermore, complications related to pulmonary injury were the most associated with oliguric disease and death, which suggest that severe renal lesions seem to modulate the development of pulmonary disease. **Conclusions:** Clinical and epidemiological patterns revealed that older ages and dyspnea are predictors of oliguric disease, so they can help on risk stratification and proper therapeutic measures adoption. The complications that were most associated with oliguria as well as with death were mechanical ventilation and massive pulmonary hemorrhage.

Key-Words: Leptospirosis; Acute Kidney Injury; Complications

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdulkader RC, Silva MV. The kidney in leptospirosis. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec; 2111–2120.
2. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, Spinosa C, da Silva MV. Leptospirosis may be associated with the intensity of humoral immune response. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 Marc-Apr; 44(2):79-83
3. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, Pichard E. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *Journal of infection*. 2008;57(3):171–178.
4. Agampodi SB, Nugegoda DB, Thevanesam V. Determinants of leptospirosis in Sri Lanka: study protocol. *BMC infectious diseases* 2010 Jan;10(1):332.
5. 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 Feb;292(2):F586–592.
6. Araujo ER, Seguro AC, Spichler A, Magaldi AJ, Volpini RA. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch* 2010 Apr;456(4):367–375.
7. Bal a M. Unusual clinical manifestations of leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005 Sept;51(3):179–183.
8. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Reviews Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* Dec 2003;3(12):757–771.
9. Carvalho CRR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med*. 2002;23: 469-478



10. Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal Involvement in Leptospirosis – New Insights into Pathophysiology and Treatment. *Braz J Infect Dis* 2008 Jun;12:248–252.
11. Costa E, Lopes AA, Sacramento E. Formas graves de leptospirose : aspectos clínicos , demográficos e ambientais Severe forms of leptospirosis : clinical , demographic and environmental aspects. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 May-Jun;34(3):261–267.
12. Craig SB, Graham GC, Burns MA, Dohnt MF, Wilson RJ, Smythe LD, Jansen CC, McKay DB. Leptospirosis and Goodpasture’s syndrome: testing the aetiological hypothesis. *Ann. Trop. Med. Parasitol* 2009 Oct; 103 (7) 647–651
13. Croda J, Neto AN, Brasil RA, Pagliari C, Nicodemo AC, Duarte MIS. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface. *Clin Microbiol. Infect* 2010 Jun; 16(6):593-599
14. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Oct;61(4):630–634.
15. Daher EDF, de Abreu KLS, da Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol* 2010 Dec;32(4):400–407.
16. Daher EF, Silva GB, Karbage NNN, Carvalho PC, Kataoka RS, Silva EC, et al. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. A retrospective study on 196 consecutive patients. *Nephron Clin Pract* 2009 Jan;112(1):c25–30.
17. Daher Ede F., Zanetta D.M. and Abdulkader R.C. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004;98(1):c8-14.
18. Dassanayake DLB, Wimalaratna H, Nandadewa D, Nugaliyadda A, Ratnatunga CN, Agampodi SB. Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: an observational study. *BMC infectious diseases* 2012 Jan;12(1):4.

19. De Britto T, Aille VD, da Silva LFF, Gonçalves da Silva AM, Ferreira da Silva WL, Castelli JB, Seguro AC. Human Hemorrhagic Pulmonary Leptospirosis: Pathological Findings and Pathophysiological Correlations. *PLoS ONE* 8(9): e71743.
20. Diamond JR, Yobrun DC. Nonoliguric Acute Renal Failure. *Arch Intern Med* 1982 Oct; 142(10): 1882-1884
21. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Roberto C, Carvalho R. Pathology and Pathophysiology of Pulmonary Manifestations in Leptospirosis. *Braz J Infect Dis* 2007 Feb;11(1):142–148.
22. Doudier B, Garcia S, Quennee V, Jarno P, Brouqui P. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect* 2006 Apr;12(4):299-300.
23. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jar-rige B, Daijardin JB, 1997. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997 Sep 25(3):720–724.
24. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004 Jun;134 (23-24):347-352
25. Everard COR, Edwards CN, Everard JD, Carrington DG. A twelve-years study of leptospirosis on Barbados. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 311-320.
26. Everard COR, Edwards CN, Webb GB, White HSC, Nicholson GD. The prevalence of severe leptospirosis among humans on Barbados. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78(5): 596–603.
27. Faria MT, Calderwood MS, Athanazio DA, McBride AJ, Hartskeerl RA, Pereira MM, Ko AI, Reis MG. *Acta Trop* 2008 Oct; 108(1):1 - 5
28. Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P, Silva a R, Younes-Ibrahim M, Castro-Faria-Neto HC, Castro-Faria MV. Leptospira and inflammation. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:317950. Epub 2012 Oct 21

29. Gouveia EL, Metcalfe J, Carvalho ALFD, Aires TSF. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008 Mar;14(3):505–508.
30. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira* : the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009 Oct;7(10): 736–747.
31. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WDJ, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet* 1999 Sept;354:820–825.
32. Martínez García MA, Diego Damiá A, Menéndez Villanueva R, López Hontagas JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Jun; 19(6): 471-474
33. Maciel E.A., Athanzio D.A., Reis E.A., et al. High serum nitric oxide levels in patients with severe leptospirosis. *Acta Trop* 2006 Dec;100(3):256-260.
34. Maroun E, Kushawaha A, El-Charabaty E, Mobarakai N, El-Sayegh S. Fulminant Leptospirosis (Weil's disease) in an urban setting as an overlooked cause of multiorgan failure: a case report. *J Med Case Reports* 2011 Jan;5(1):7.
35. McBride AJA, Athanzio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Oct;18:376–386.
36. Medeiros R, Spichler A, Athanzio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels , lungs and hemostasis. *Acta Tropica* 2010 Jun-Aug;115(1-2):155–162.
37. Mojtahedzadeh M, Sabzghabae AM, Ganji MR, Razavi P. Risk Factors and Prognostic Factors of Acute Renal Failure in Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *IJPT* 2009 Jul;8(2):87–91.
38. Nally, JE, Fishbein MC, Blanco DR, Lovett MA. Lethal infection of C3H/HeJ and C3H/SCID mice with an isolate of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun.* 2005 Oct; 73(10):7014-7017

39. Nicodemo AC, Del Negro G, Amato Neto V. Thrombocytopenia and Leptospirosis. *Ver. Inst. Med Trop Sao Paulo*. 1990 Aug; 32(4):252-259
40. Niwattayakul K, Kaewtasi S, Chueasuwanhai S, Hoontrakul S, Chareonwat S, Suttinont C, et al. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect* 2010 Aug;16(8):1207–1212.
41. Panapuh T, Dmrongkitchaiporn S, Thnkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *In J Infect Dis* 2002 Mar; 6:52-59
42. 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 Sep;41:345–351.
43. Perie JL, Zehner-hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis : Prognostic Factors Associated with Mortality. *Clin Infect Dis* 1997;720–724.
44. Ramachandran S, Rajapakse CAN, Perera MVF, Yoganathan M. Patterns of acute renal failure in leptospirosis. *J Trop Med Hyg* 1976 Jul; 79(7): 158–160.
45. Reller ME, Bodinayake C, Nagahawatte A, Devasiri V, Kodikara-Arachichi W, Strouse JJ, et al. Leptospirosis as frequent cause of acute febrile illness in southern Sri Lanka. *Emerg Infect Dis* 2011 Sep;17(9):1678–1684.
46. Roberto CR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med* 2002 Jun;23:469–478.
47. Sarkar U, Nascimento SF, Barbosa R, Martins R, Nuevo H, Kalofonos I, Grunstein I, Flannery B, Dias J, Riley LW, Reis MG, Ko AI. Population-Based Case-Control Investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 2002 May;66(5): 606-610.

48. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure in leptospirosis. Nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990;55(2):146–151.
49. Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhalgat PS, Juvale NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad Med J* 2006 Sep;82(971):602-606
50. Spichler AS, Mook M, Chapola EG, Vinetz J. Weil's disease: an unusually fulminant presentation characterized by pulmonary hemorrhage and shock. *Braz J Infect Dis* 2005 Aug;9(4):336–340.
51. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B,, et al. Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2008 Dec;79(6):911–914.
52. Steele JH. Epidemiologic aspects of leptospirosis. *Pediatrics* 1928 Aug;22(2):387-394
53. Taylor D, Karamadoukis L. Plasma exchange in severe leptospirosis with multi-organ failure: a case report. *J of Med Case Rep* 2013 Jun;7(1): 169
54. Thammakumpee K, Silpapojakul K, Borrirak B. Leptospirosis and its pulmonary complications. *Respirology* 2005 Nov;10(5):656–559.
55. Trevejo RT, Ashford DA, McClure EM, Amador JJ, Reyes ODL, Gonzalez A, et al. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage — Nicaragua. *J Infect Dis* 1998 Nov;178(5):1457-1463.
56. Veronese R. *Tratado de Infectologia*. 2 . ed. São Paulo: [Atheneu]; 2002.
57. Visith S, Kearkiat P. Nephropathy in leptospirosis. *J Postgrad Med* 2005 Jul-Sep;5(3)1:184-188.
58. Wagenaar JFP, Goris MG a, Partiningrum DL, Isbandrio B, Hartskeerl R a, Brandjes DPM, et

59. al. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Trop Med Int Health* 2010 Feb;15(2):152–159.
60. Wagenaar JFP, Goris MG a, Sakundarno MS, Gasem MH, Mairuhu a T a, de Kruif MD, et al. What role do coagulation disorders play in the pathogenesis of leptospirosis? *Trop Med Int Health* 2007 Jan;12(1):111–122.

## **X. ANEXOS**

- ANEXO I: Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz (CPqGM-Fiocruz), com aprovação da investigação.
- ANEXO II: Declaração do pesquisador responsável autorizando a utilização dos dados secundários.

## ANEXO I



Comitê de Ética em Pesquisa – CPqGM/FIOCRUZ

**PARECER Nº 183/2008**

**Protocolo: 281**

**Projeto de Pesquisa: "História Natural da Leptospirose Urbana".**

**Pesquisador Responsável: Dr. Albert Icksang Ko**

**Instituição ou Departamento: LPBM/CPqGM-FIOCRUZ**

**Considerações:**

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados ao responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32-04/97), com base na Resolução 196/96 e suas complementares, julga **aprovado** o projeto supracitado.

O CEP/CPqGM-FIOCRUZ especifica, abaixo, o período de vigência, bem como, determina as datas para o envio dos relatórios semestral e final, referentes ao desenvolvimento do protocolo de pesquisa aprovado.

**Vigência: 18/12/2008 a 18/12/2013.**

**Envio dos Relatórios Semestrais em: 18/06/2009 – 18/12/2009 – 18/06/2010 – 18/12/2010 – 18/06/2011 – 18/12/2011 – 18/06/2012 – 18/12/2012 – 18/06/2013.**

**Relatório Final: 18/01/2014.**

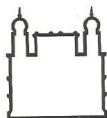
*The present study, entitled "Natural History of Urban Leptospirosis" (protocol number 281) has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - FIOCRUZ (IORG0002090 / IRB000026120) in December 18<sup>th</sup> 2008 meeting. The protocol and procedures presented in the project are in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human subject (institutional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. In the present version, this project is licensed and valid until December 18<sup>th</sup> 2013.*

Salvador, 18 de dezembro de 2008.

**Drª Maria Fernanda Rios Grassi**  
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
 CPqGM/FIOCRUZ  
 IORG-0002090 / IRB-00002612



## ANEXO II



Ministério da Saúde


**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**

Salvador, 28 de agosto de 2013.

## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o projeto de iniciação científica “**Complicações pós-internamento associadas à oligúria em pacientes hospitalizados por leptospirose em Salvador-BA**” da estudante Gisela Serra Rodrigues Costa é um subprojeto construído a partir de dados secundários do projeto “*História Natural da Leptospirose Urbana*”.

Atenciosamente,



Prof. Albert I. Ko  
Pesquisador Colaborador  
CPqGM - FIOCRUZ/MS

Dr. Albert Ko  
Pesquisador Colaborador LPBM  
CPqGM/FIOCRUZ

**Laboratório de Patologia e Biologia Molecular**  
Rua Waldemar Falcão, nº 121, Brotas, Salvador, Bahia 40296-710, Brasil  
Tel: (55 71) 3176-2350; Fax: (55 71) 3176-2281