

Síndrome de Weil: das várias disfunções orgânicas a um desfecho favorável

Weil's syndrome: from various organic dysfunctions to a favorable outcome



Luana Vasconcelos Freitas^{1*}

Zita Maria Leme Britto²

Aline Borges Moreira Rocha¹

Bruno Correia Ernandes¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Infectologia - São Paulo - SP - Brasil.

² Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Nefrologia - São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 14 Fevereiro 2024

Aceito: 5 Abril 2024

Publicado: 14 Junho 2024

*Autor para correspondência:

Luana Vasconcelos Freitas

E-mail: luanavasconcelosfreitas@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240438

RESUMO

A leptospirose humana é a zoonose mais amplamente distribuída no mundo. Nos países tropicais, é uma doença de caráter endêmico e os surtos coincidem com os períodos chuvosos, especialmente em áreas de alagamento. Na sua fase inicial, o reconhecimento precoce da leptospirose é dificultado pelos sinais e sintomas inespecíficos, sendo necessário valorizar os dados epidemiológicos correlatos para aventar esta hipótese diagnóstica e assim prescrever o tratamento antimicrobiano efetivo neste primeiro momento. Já a evolução da leptospirose para um segundo estágio com disfunção pulmonar, hepática e renal determina uma forma mais grave e menos frequente da doença, conhecida como síndrome de Weil. Aqui descrevemos o relato de um caso clássico de Síndrome de Weil, cujo reconhecimento precoce e instituição de terapêutica adequada levaram a uma boa resposta clínica e recuperação total do quadro, apesar da gravidade inicial.

Descritores: Leptospirose; Doença de Weil; Diálise renal; Injúria renal aguda; Relato de caso.

ABSTRACT

Human leptospirosis is the most widely distributed zoonosis globally. In tropical countries, it is an endemic disease, and outbreaks coincide with rainy periods, especially in flooded areas. In its early stages, early recognition of leptospirosis is challenged by the nonspecific signs and symptoms, making it necessary to value related epidemiological data to consider this diagnostic hypothesis, and subsequently, prescribe effective antimicrobial treatment from the beginning. Evolution of leptospirosis to a second stage with pulmonary, hepatic, and renal dysfunction determines a more serious and less frequent form of the disease, known as Weil's syndrome. Herein, we describe a classic case of Weil's syndrome, whose early recognition and appropriate treatment led to a satisfactory clinical response and total recovery, despite the initial severity of the condition.

Headings: Leptospirosis; Weil Disease; Acute Kidney Injury; Renal Dialysis; Case report.

INTRODUÇÃO

A leptospirose humana é a zoonose mais amplamente distribuída no mundo^{1,2}. Nos países tropicais, é uma doença de caráter endêmico e os surtos coincidem com os períodos chuvosos, especialmente em áreas de alagamento². Embora tenha sido caracterizada historicamente como doença rural, acomete principalmente populações urbanas, sendo apontada por alguns autores como uma Doença Tropical Negligenciada em virtude de sua estreita relação com a pobreza e o desinteresse público por sua resolução³.

As formas clínicas de leptospirose podem variar desde um quadro inicial inespecífico, usualmente associado a disfunção hepática e renal leve, até formas hemorrágicas severas, que levam a insuficiência respiratória e renal fulminante - caracterizada como Síndrome de Weil, correspondente a 5–10% dos casos². Nesse contexto, apresentamos o relato de um paciente atendido em São Paulo/SP no mês de janeiro, o qual rapidamente evoluiu com múltiplas disfunções orgânicas que fechavam critérios diagnósticos para a Síndrome de Weil, obtendo no entanto excelente recuperação clínica a partir da identificação precoce e manejo adequado da doença.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 32 anos, pardo, procedente de uma ocupação na periferia da cidade, com ensino fundamental incompleto. Procurou pronto-socorro com queixa de febre, artralgia e mialgia generalizada que limitavam sua deambulação após cinco dias do início dos sintomas. Evoluiu com quadro de tosse produtiva com hemoptóicos e icterícia, além de dor abdominal intensa. Encontrava-se taquidispneico, com sinais de desconforto ventilatório. Chamava atenção a presença de sufusão conjuntival bilateral e icterícia rubínica. Tinha história de exposição a água parada 10 dias antes do início do

quadro, enquanto fazia limpeza de uma caixa d'água onde encontrou um rato morto. Feita a suspeita clínica de leptospirose grave - Síndrome de Weil, foi iniciada antibioticoterapia com ceftriaxona 2 g ao dia e, naquele mesmo dia, o paciente foi encaminhado para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital especializado em doenças infecciosas.

Na admissão hospitalar, o paciente encontrava-se em estado clínico grave, hipotenso, oligúrico, mantendo sinais de esforço respiratório. Foram solicitados exames laboratoriais, descritos na Tabela 1. Logo evoluiu para insuficiência ventilatória com consequente intubação orotraqueal, sendo que os exames de imagem na entrada eram compatíveis com sinais de hemorragia alveolar e comprometimento pulmonar grave (Figura 1). Não houve, entretanto, exteriorização de sangue pelas vias aéreas. Ainda nesse mesmo primeiro dia de internação, foi iniciada terapia de substituição renal (TSR) por hemodiálise, em caráter de urgência. A sorologia para leptospirose (teste de microaglutinação e ensaio de imunoabsorção enzimática [ELISA]) foi coletada no 10º dia do início dos sintomas, cujo resultado confirmou o diagnóstico.

Permaneceu em unidade de terapia intensiva sob sessões diárias de hemodiálise durante 14 dias. Com a diminuição progressiva dos parâmetros ventilatórios, conseguiu tolerar extubação no 8º dia de internação,

Tabela 1. Exames laboratoriais relevantes ao longo da evolução do caso relatado.

	Admissão	D1	D6	D17	D30
Creatinina sérica (VR 0,66 - 1,25 mg/dL)	5,9	5,6	4,4	3,1	1,1
Uréia sérica (VR 19 – 43 mg/dL)	109	132	140	115	34
Potássio sérico (VR 3,5 - 5,1 mmol/L)	3,2	4,1	4,2	4,5	4,6
Sódio sérico (VR 137 – 145 mmol/L)	130	140	139	137	143
Hemoglobina (VR 13,0 - 18,0 g/dL)	12,8	11,8	8,5	ND	9,0
Leucometria (VR 4000 – 11000 mil/mm³)	15600	13200	25500	ND	7400
Plaquetas (VR 140.000 - 450.000 mil/mm³)	52000	11000	85000	ND	319000
Bilirrubina Total / Bilirrubina Direta (VR <1,3/0,5 mg/dL)	18,8 / -	23,3 / 22	25,7 / 24,9	4,2 / 3,5	2,3 / 1,7
Aspartato aminotransferase - AST (VR <59 U/L)	52	51	411	79	ND
Alanina aminotransferase - ALT (VR <50 U/L)	39	36	103	47	ND
Creatinofosfoquinase (VR 35 - 170 U/L)	ND	ND	9450	ND	43

Legenda: D = Número de dias desde a internação; VR = Valores de referência com a unidade de medida correspondente; ND = Não disponível.

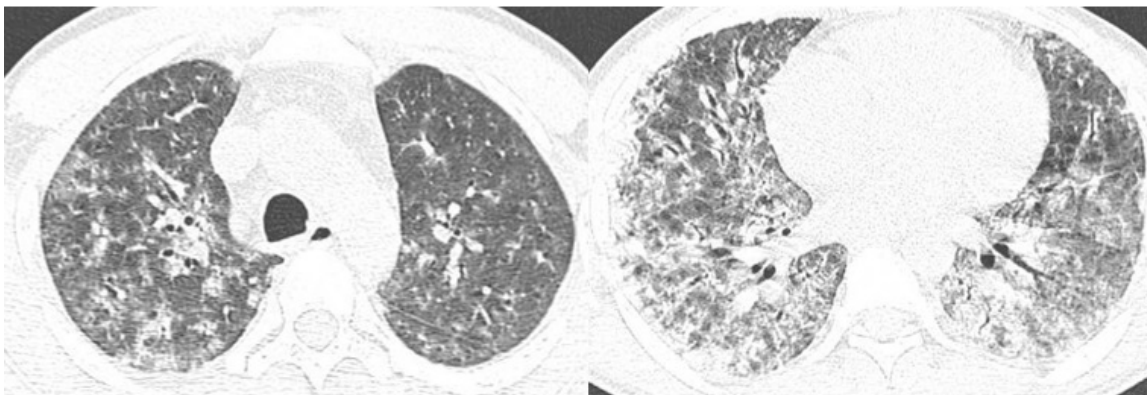


Figura 1. Dois cortes da tomografia computadorizada de tórax demonstrando infiltrado compatível com hemorragia alveolar difusa.

sem intercorrências. Os exames laboratoriais demonstraram queda dos marcadores inflamatórios e da lesão hepática, além de melhora progressiva dos marcadores de disfunção renal (Tabela 1). O paciente recebeu alta hospitalar no 17º dia de internação, depois de três dias na enfermaria sem sessões de TSR, mas ainda em fase poliúrica da recuperação renal. Encaminhado para seguimento ambulatorial, recebeu alta do serviço de nefrologia com melhora significativa dos marcadores de função renal nos últimos exames coletados.

DISCUSSÃO

O caso apresentado demonstra um quadro clínico clássico de leptospirose com rápida progressão para sua forma grave, em poucos dias. É importante ressaltar que na fase inicial da doença os sintomas são inespecíficos e podem confundir com outras doenças endêmicas no país, tais como dengue, chikungunya, febre amarela, febre maculosa, ou mesmo quadros gripais autolimitados. A suspeita se dá principalmente através da correlação de dados clínicos com os epidemiológicos – exposição à água parada, situação de vulnerabilidade de moradia e procedência da periferia de uma grande cidade^{4,5}. Cogitar a hipótese diagnóstica de leptospirose nestes casos é de crucial importância, pois a fase inicial dos sintomas é o momento em que o tratamento antimicrobiano possui melhor eficácia, uma vez que corresponde à fase de bacteremia¹.

A evolução para a Síndrome de Weil, por outro lado, acaba sendo a fase crítica onde mais comumente se realiza o diagnóstico de leptospirose, com pior prognóstico. As disfunções hepática e pulmonar – cujo mecanismo é principalmente inflamatório, atribuído à deposição de imunocomplexos e invasão direta do agente etiológico na parede vascular⁶ – são fatores determinantes de maior mortalidade para a doença⁷. Ainda assim, o benefício do

uso de antibiótico nesse segundo momento está bem estabelecido e o mesmo deve ser iniciado tão breve quanto for a devida suspeita², tal como ocorreu no caso descrito.

Em relação à fisiopatologia, sabe-se que o peptidoglicano da parede celular da *Leptospira* spp. age como fator de adesão ao endotélio e leva a sua disfunção em conjunto com a liberação de TNF-alfa pelas células mononucleares periféricas – os altos níveis séricos desta citocina correlacionam-se com a gravidade da doença^{8,9}. Os primeiros vasos comprometidos são os capilares, corroborando a piora majoritariamente hepática, pulmonar e renal. No fígado, observamos a desorganização do arranjo hepatocitário pela perda de caderinas – glicoproteínas expressas na parede celular – que determinam a sua adesão. Dessa forma, a lesão celular direta é menos importante que a sua perda de função, o que explica o aumento de bilirrubinas desproporcional ao valor de transaminases⁷.

A insuficiência ventilatória com achado de infiltrado alveolar difuso na tomografia de tórax é explicada pelas alterações no parênquima pulmonar decorrentes também da vasculite difusa de pequenos vasos, aumentando a sua permeabilidade com extravasamento de sangue da microvasculatura para o interstício. A representação clínica desses achados é descrita como hemorragia alveolar difusa (HAD). A nível macroscópico, observa-se lesões hemorrágicas focais e petéquias difusas envolvendo o parênquima, a pleura e a árvore traqueobrônquica, enquanto na microscopia acrescenta-se a presença de edema intersticial⁹.

Em 2010, Maroto *et al.*¹⁰ descreveram os principais fatores preditivos do acometimento pulmonar na leptospirose, visando uma avaliação precoce que favoreça a rápida transferência do paciente para o suporte em UTI. Em ordem decrescente de relevância estatística, estes fatores são: a instabilidade hemodinâmica nas

primeiras 24 horas; alterações no estado mental; a dosagem aumentada do potássio sérico; a creatinina sérica aumentada; e o aumento de frequência respiratória. A HAD tem altas taxas de mortalidade e requer manejo agressivo de suporte em ventilação mecânica, objetivando oferta de oxigênio sob altos níveis de PEEP (pressão positiva no final da expiração) para produzir o efeito de um tamponamento pressórico no sangramento capilar pulmonar¹¹.

A Injúria Renal Aguda (IRA) na leptospirose, por outro lado, caracteriza-se pela associação de dano renal a nível intersticial e tubular. Tanto a ação nefrotóxica direta da leptospira quanto a ação das toxinas com indução da resposta imune estão relacionadas à sua gênese, sendo que alterações hemodinâmicas, icterícia e rabdomiólise (caracterizada pela lesão muscular com aumento de creatinofosfoquinase) também contribuem no mecanismo de lesão renal¹². A membrana externa da leptospira contém componentes antigênicos responsáveis pela disfunção tubular e inflamação, com prejuízo direto das células tubulares proximais renais e aumento da expressão de genes/proteínas pró-inflamatórias¹². Do ponto de vista da patologia renal, o padrão mais comum é a nefrite tubulointersticial aguda caracterizado por edema difuso intersticial e deposição de células mononucleares. Quando a doença evolui para quadros de sepse ou choque distributivo, outro padrão de acometimento renal passa a ser considerado - a necrose tubular aguda decorrente da hipoperfusão renal¹³.

A apresentação clínica clássica da IRA por leptospirose - poliúrica ou não-oligúrica - deve-se à dificuldade de concentração urinária secundária a um aumento de resistência aos efeitos da vasopressina, levando ao excesso de água livre nos túbulos renais. Tal como observado no nosso caso, na fase inicial da IRA é comum o achado de hipocalemia e hiponatremia séricas. Estas alterações são secundárias à diminuição da reabsorção desses eletrólitos no túbulo proximal renal e ao aumento do fluxo urinário, o que pode ser potencializado pela exposição a níveis elevados de aldosterona e cortisol, mesmo na presença de baixa taxa de filtração glomerular e aumento de creatinina sérica¹³.

A TSR para controle hemodinâmico deve ser iniciada precocemente e realizada diariamente, tão logo identificados os fatores de risco já citados, sendo este o principal pilar do tratamento das formas graves da Leptospirose. Esta priorização e introdução precoce da TSR já havia sido descrita por Andrade *et al.*¹⁴ como de impacto significativo na redução da mortalidade quando comparada ao regime tradicional de indicação de hemodiálise, reforçando que o seu início no enfrentamento

desta doença não deve estar baseado apenas nas suas indicações habituais. A melhor resposta à TSR diária é compatível com o descrito em outros modelos de IRA com NTA em pacientes críticos^{15,16}. Assim como no caso relatado, o dano renal tratado desta forma costuma ser reversível, sem necessidade de novos ciclos de TSR após a resolução do quadro agudo.

CONCLUSÃO

O presente relato descreve um caso clássico de Síndrome de Weil adequadamente suspeitado com base nos dados epidemiológicos e com desfecho favorável devido ao manejo clínico apropriado. Além da antibioticoterapia, a compreensão dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença é importante para a tomada de outras decisões assertivas, em especial o suporte intensivo para controle hemodinâmico e ventilatório e o início da TSR de maneira precoce e diária nas formas graves.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect.* 2000;2(10):1265-76. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01280-6
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único, Capítulo 10 – Leptospirose [Internet]. 3ª ed. Brasília: MS; 2019; [cited 2024 Jan 31]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
3. Hotez PJ, Fujiwara RT. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. *Microbes Infect.* 2014;16(8):601-6. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.07.006
4. Martins MHDM, Spink MJP. Human leptospirosis as a doubly neglected disease in Brazil. *Cien Saude Colet.* 2020;25(3):919-928. DOI: 10.1590/1413-81232020253.16442018

5. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Notificação de Agravos (SINAN) [Internet]. Brasília: MS; 2007; [cited 2022 Feb 04]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
6. Togonal T, Sener A, Yucel N, Demirbilek S, Akgun FS, Aydogan M, et al. Intensive care of a weils disease with multiorgan failure. *J Clin Med Res.* 2010;2(3):145-9. DOI: 10.4021/jocmr2010.05.302w
7. de Brito T, Silva AMGD, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018;60:e23. DOI: 10.1590/s1678-9946201860023
8. Medeiros FR, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):155-62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.02.016
9. Pereira JCB, Grijó A, Mackay MCB, Vitral BG. Leptospirose pulmonar. *Rev Port Pneumol.* 2007;13(6):827-39. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30378-0
10. Marotto PC, Ko AI, Murta-Nascimento C, Seguro AC, Prado RR, Barbosa MC, et al. Early identification of leptospirosis-associated pulmonary hemorrhage syndrome by use of a validated prediction model. *J Infect.* 2010;60(3):218-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.005
11. Park JA. Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage: Controlling Inflammation and Obtaining Rapid and Effective Hemostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):793. DOI: 10.3390/ijms22020793
12. Daher EDF, Abreu KLS de, Silva Junior GB da. Insuficiência renal aguda associada à leptospirose. *Braz J Nephrol.* 2010;32(4):408-15. DOI: 10.1590/S0101-28002010000400010
13. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A, Schultz MJ, Dondorp AM. Going Micro in Leptospirosis Kidney Disease. *Cells.* 2022;11(4):698. DOI: 10.3390/cells11040698
14. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):739-44. DOI: 10.2215/CJN.00680207
15. Maxwell RA, Bell CM. Acute Kidney Injury in the Critically Ill. *Surg Clin North Am.* 2017;97(6):1399-418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.004>
16. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002;346(5):305-10. DOI: 10.1056/NEJMoa010877