

## COMPROMETIMENTO PULMONAR NA LEPTOSPIROSE

**Jorge Eduardo Manhães de Carvalho, Edson dos Santos Marchiori, João Batista Guedes e Silva, Bernardino Alves de Souza Netto, Walter Tavares e Aloysio Veiga de Paula\***

*Em 23 pacientes com leptospirose apresentando comprometimento pulmonar, internados no Hospital Universitário Antônio Pedro da UFF, Niterói, hemoptise e hemoptóicos foram observados em 21,7% e 30,4%, respectivamente. Gasometria arterial revelou hipoxemia e hipocapnia na maioria dos casos. Radiografia de tórax em 15 pacientes mostrou comprometimento alveolar em 60%, comprometimento intersticial-reticular em 6%, padrão misto (alveolar e intersticial) em 20% e ausência de alterações radiológicas em 14%. A necrópsia de 13 pacientes mostrou edema, congestão e hemorragia nos pulmões em 100% dos casos. A hemorragia foi focal em 46% e difusa em 54% dos casos. Houve formação de membrana hialina em 30% e trombos de fibrina em 46% dos pulmões estudados, o que estabelece o diagnóstico da coagulação intravascular disseminada e a ocorrência da síndrome de angústia respiratória na leptospirose.*

*Palavras-chaves: Leptospirose. Pulmão. Pneumonia. SARA. Coagulação intravascular.*

A leptospirose é doença multissistêmica, de gravidade variável, onde o comprometimento de diversos órgãos contribui para sua elevada letalidade. É primariamente infecção de animais silvestres e domésticos. O homem ocasionalmente é acometido ao entrar em contato direto ou indireto (via água ou solo contaminado) com esses animais, principalmente com a urina de roedores infectados<sup>1 13</sup>.

A forma clássica da leptospirose, com grave acometimento renal, icterícia, hemorragias e intenso quadro febril, foi primeiro descrita por Adolf Weil, em 1886<sup>19 23</sup>. Somente em 1914, Inada e Ido, no Japão, identificaram o espiroqueta causador daquele quadro mórbido<sup>15</sup>. Doença endêmica em nosso país, teve seu estudo acrescido a partir da década de 1960, quando epidemias da enfermidade foram descritas em diferentes partes do Brasil.

A infecção é assintomática na maioria dos pacientes mas, eventualmente, manifesta-se por

um quadro clínico característico, de início agudo, no qual febre, mialgias, icterícia rubínica e congestão conjuntival são manifestações marcantes<sup>12 13 14 23</sup>. O comprometimento de diferentes órgãos pelo parasita e/ou sua(s) toxina(s), conduz ao óbito cerca de 5 a 10% dos pacientes, principalmente como resultado da agressão renal, miocárdica e vascular<sup>12 24</sup>.

O pulmão é um dos órgãos comprometidos na vigência da infecção. Neste trabalho, apresentamos os resultados de um estudo sobre as alterações pulmonares observadas em pacientes com leptospirose acompanhados no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF).

### MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1980 a abril de 1988 foram internados 136 pacientes com leptospirose no HUAP-UFF, sendo observado o comprometimento pulmonar em 23 deles, selecionados para este estudo. O diagnóstico de leptospirose foi estabelecido pelo quadro clínico característico, dados epidemiológicos indicativos da infecção (contato com água poluída), achados laboratoriais próprios da enfermidade: hemograma com leucocitose e desvio para esquerda, retenção azotada e sorologiação microscópica

\* In memoriam.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.  
Endereço para correspondência: Dr. Jorge Eduardo Manhães de Carvalho. Serviço de Pneumologia, Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Rua Marquês do Paraná 303, 24030-000 Niterói, RJ.

Recebido para publicação em 12/11/90.

positiva para leptospirose. Em todos os pacientes foram pesquisados a história clínica, exame físico, evolução do quadro clínico, além dos exames complementares de rotina. Dentre estes, os de maior importância para o nosso trabalho foram a radiologia de tórax em PA e perfil, gasometria arterial e sorologização microscópica para leptospirose. Nos pacientes que faleceram foi realizado o exame anatomopatológico macroscópico e microscópico.

Dos 23 pacientes estudados quanto às alterações pulmonares, dez foram selecionados com base nas alterações do exame radiológico do tórax; os 13 restantes foram pacientes que evoluíram para o óbito e cujo estudo anatomopatológico evidenciou alterações pulmonares. Nestes 23 pacientes a idade

variou de 21 a 67 anos, com média de 40 anos. O sexo masculino predominou (18 pacientes). Quanto à profissão, o predomínio foi de "biscateiro", entre os homens, e doméstica, entre as mulheres. Dezesesseis pacientes evoluíram para o óbito, sendo realizada a necrópsia em 13; sete pacientes sobreviveram. O período de incubação da doença variou de sete a 30 dias, com média de duas semanas (Tabela 1). A principal forma de contaminação se deu no exercício da profissão, embora tenha existido referências sobre limpeza de valas e alagamento de residências ou ruas, devido a chuvas torrenciais. Foi observado, também, que esses locais estavam infestados de ratos. Onze pacientes foram submetidos à diálise peritoneal, dos quais sete evoluíram para o óbito.

O diagnóstico sorológico foi efetuado em 14

Tabela 1 - Identificação e evolução de 23 casos de leptospirose com alterações pulmonares.

Casos	Ident.	Idade	Sexo	Cor*	Profissão	Dias de doença		Evolução
						antes da internação	internado	
01	D.B	37	M	Pa	Pintor de automóvel	5	2	óbito
02	M.A.L.S.	35	F	Pa	Doméstica	10	4	óbito
03	C.S.B.	59	F	B	Doméstica	10	2	óbito
04	A.V.G.	30	M	B	Auxiliar de escritório	7	1	óbito
05	J.F.	49	M	B	Não identificada	4	12	óbito
06	S.G.S.	36	M	B	"Biscateiro"	5	4	óbito
07	J.B.M.	28	M	B	Pedreiro	5	17	curado
08	C.G.A.	21	M	B	Pedreiro	7	19	curado
09	A.A.M.	66	M	B	Vendedor ambulante	15	20	óbito
10	A.R.A.	57	M	B	"Biscateiro"	7	4	óbito
11	A.G.	40	M	Pt	Ajudante de caminhão	5	4	óbito
12	G.C.O.	29	M	Pt	Gari	30**	36	curado
13	W.C.L.	46	M	Pa	Não identificada	8	30	curado
14	J.C.S.	28	M	B	Gari	3	3	óbito
15	P.R.B.	25	M	Pa	"Biscateiro"	7	2	óbito
16	D.J.F.F.	58	M	Pa	Decorador de pedra	5	31	óbito
17	M.S.C.S.	22	M	Pt	Serralheiro	6	7	curado
18	E.C.L.	36	F	B	Doméstica	6	15	curado
19	R.O.S.	24	F	Pt	Doméstica	5	5	óbito
20	J.B.F.	60	M	B	Motorista	5	3	óbito
21	L.F.D.	28	F	Pa	Doméstica	7	2	óbito
22	A.F.S.	67	M	B	"Biscateiro"	7	21	curado
23	J.A.O.	40	M	B	Cozinheiro	5	3	óbito

\* Pa-pardo; B-branco; Pt-preto

\*\* Paciente com quadro clínico gripal 30 dias antes da internação com melhora discreta após alguns dias e em seguida surgimento de quadro clínico com mialgias, icterícia e febre.

pacientes, sendo positivo em 13 e negativo em um, o qual estava ainda no período septicêmico. Em três casos, a sorologia foi negativa inicialmente e se positivou no período de sete a 10 dias (Tabela 2). Os

exames sorológicos realizados em quatro dos pacientes (números 7, 12, 13 e 20 da Tabela 2) revelaram inicialmente positividade para diferentes serovares. Estas amostras ao serem examinadas em

Tabela 2 - Soroaglutinação efetuada em 14 pacientes portadores de leptospirose com alterações pulmonares.

Número do caso	Dias da doença	Serovar	Título
6	9	javanica	1/1.600
7	11	-	Negativo
	18	javanica	1/200
		canícola	1/200
		icterohaemorrhagiae	1/800
8	9	icterohaemorrhagiae	1/800
9	10	icterohaemorrhagiae	1/800
10	9	javanica	1/1.600
12	43	-	Negativo
	52	canícola	1/200
		icterohaemorrhagiae	1/400
13	40	patoc	1/400
	40	javanica	1/200
	40	bataviae	1/1.600
16	8	javanica	1/3.200
17	9	icterohaemorrhagiae	1/800
18	8	-	Negativo
	15	icterohaemorrhagiae	1/1.600
20	7	autumnalis	1/200
	7	andamana	1/1.600
21	8	icterohaemorrhagiae	1/400
22	14	icterohaemorrhagiae	1/800
23	7	-	Negativo

maiores diluições mostraram títulos mais elevados para somente um serovar, configurando a existência de reação cruzada na titulação primitiva. Os serovares mais encontrados foram *icterohaemorrhagiae* (oito pacientes) e *javanica* (cinco pacientes). Não se obteve isolamento de leptospiras em meios de cultura, nem o microrganismo foi evidenciado em material de necrópsia.

## RESULTADOS

As manifestações clínicas pulmonares foram observadas em 20 pacientes, estando ausentes em três. Dispnéia e estertores crepitantes foram as alterações mais encontradas, seguidas de tosse, hemoptóicos, estertores bolhosos, hemoptise e, menos freqüentemente, cianose, taquipnéia e atrito pleural (Tabela 3).

A radiologia do tórax, realizada em 15 dos 23 pacientes, mostrou que o padrão radiológico mais encontrado foi o de comprometimento alveolar (60% dos casos), sendo localizado em 6%, multifocal em 27% e difuso em 27%. O padrão misto (alveolar e intersticial) foi observado em 20% dos pacientes e o padrão de comprometimento intersticial reticular em 6% (Figuras 1 e 2). Em 14% dos casos não foram evidenciadas alterações no exame radiológico do tórax. Foi considerado padrão de comprometimento alveolar multifocal o comprometimento plurilobar, preservando, porém, pelo menos um dos lobos (Figuras 1 e 2).

A gasometria arterial realizada em 10 pacientes respirando ar atmosférico, no período de internação, evidenciou hipoxemia em 60% e hipocapnia em 90%.

Nos 13 casos submetidos à necrópsia, macroscopicamente os pulmões pesaram individualmente de 300 g a 1450 g, com média de 846 g para o pulmão direito e de 750 g para o pulmão esquerdo. A maioria (70% dos casos) exibia pleura lisa, branca, transparente, tendo os pulmões superfície vermelho-acastanhada, áreas vinhosas difusas e crepitação diminuída à palpação (Figura 3). Em três pacientes havia petéquias subpleurais. Em dois casos foi constatado derrame pleural bilateral, sendo que, em um deles, a coleção líquida era de aspecto hemorrágico. Um paciente apresentava área sugestiva de infarto pulmonar.

Tabela 3 -Manifestações clínicas pulmonares de 23 casos de leptospirose.

Manifestações	Nº de casos	%
Estertores crepitantes	10	43,5
Dispnéia	8	34,7
Tosse	7	30,4
Hemoptóicos	7	30,4
Estertores bolhosos	6	26,0
Hemoptise	5	21,7
Roncos	4	17,4
Sibilos	4	17,4
Expectoração amarelada	2	8,7
Cianose	2	8,7
Taquipnéia	2	8,7
Atrito pleural	1	4,3



Figura 1 - Telerradiografia de tórax em P.A. evidenciando condensações alveolares não homogêneas nos pulmões (Padrão Alveolar Difuso).

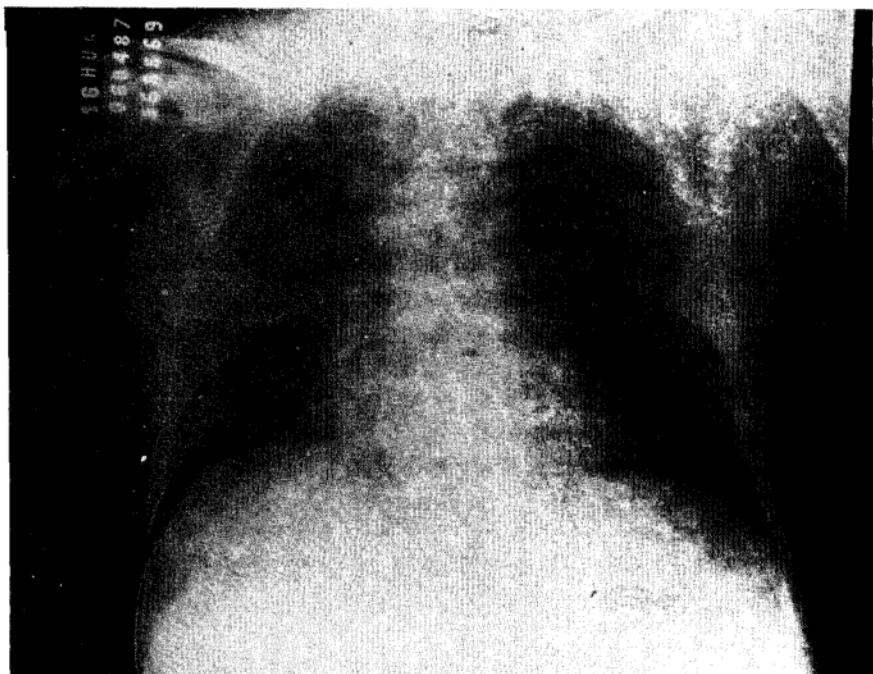


Figura 2 - Telerradiografia do tórax em P.A. evidenciando intersticial reticular difuso nos pulmões. (Padrão Intersticial Reticular).

Histologicamente, evidenciaram-se edema, congestão e hemorragia nos pulmões em 100% dos casos, sendo que a hemorragia foi focal em 6 casos (46%) e difusa em 7 casos (54%) (Figura 4). Apareceram, ainda, trombos de fibrina em 6 casos (46%), membrana hialina em 4 casos (30%), infiltrado mononuclear em 3 casos (23%), broncopneumonia em 23%, pleuris fibrinoso em 16% e pneumonite urêmica em um caso. Em oito dos 13 pacientes necropsiados (62%) foi constatada coagulação intravascular, sendo que, nos pulmões de seis deles, havia trombos de fibrina. Em três destes seis pacientes verificou-se concomitantemente a presença de membranas hialinas (Figuras 3, 4, 5 e 6).

## DISCUSSÃO

As alterações pulmonares, que representam parte do envolvimento orgânico da leptospirose, geralmente surgem precocemente, 24 a 72 horas após o seu início, ou, então, depois de alguns dias, coincidindo com o começo da fase imune<sup>12 14 21</sup>.

Neste estudo de 23 pacientes com leptospirose apresentando alterações pulmonares, verificamos que, funcionalmente, a maioria apresentou hiperventilação alveolar, com hipocapnia no sangue



Figura 3 - Fotografia ilustrando pulmões e saco pericárdico. Pleuras lisas brilhantes e transparentes deixando ver tecido pulmonar congesto com áreas de hemorragia.

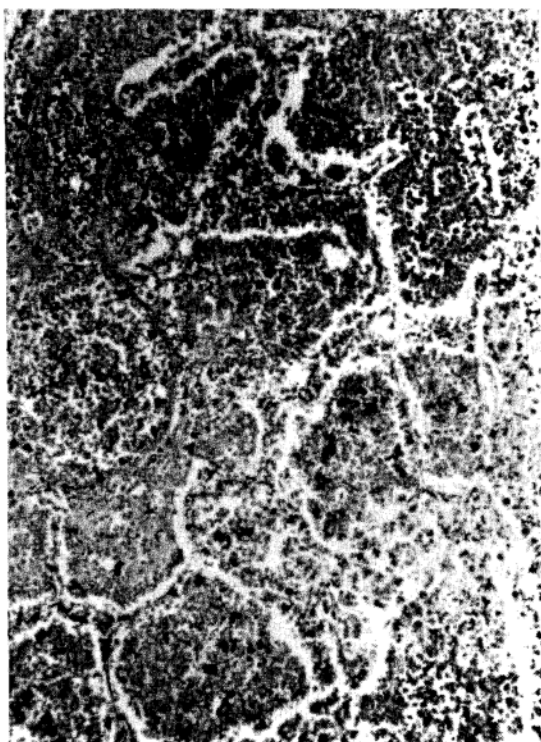


Figura 4 - Infiltração hemorrágica alveolar. Alvéolos preenchidos por hemácias em meio às quais observa-se abundante pimento de hemossiderina. (Hematoxilina-Eosina 100 X).

arterial. Hipoxemia foi um achado freqüente (60% dos casos), estando provavelmente relacionada aos importantes distúrbios que ocorrem ao nível alvéolo-capilar, com conseqüente aumento do gradiente alveolar-arterial de oxigênio. Estes achados foram, também, descritos por Nery e cols<sup>21</sup>. O estudo radiológico do tórax em nossos pacientes revelou o predomínio do padrão de comprometimento alveolar, encontrado em 9 (60%) dos casos, o que traduz a ocorrência de alveolite<sup>16 17 22</sup>.

No estudo anatomopatológico que realizamos, macroscopicamente, a maioria dos nossos pacientes apresentava, nos pulmões, áreas vinhosas difusas, compatíveis com hemorragias generalizadas. O derrame pleural bilateral, encontrado em dois casos, sendo em um hemorrágico, apesar de raro, já foi descrito por outros autores<sup>3 27</sup>. Histologicamente, hemorragia, edema e congestão foram encontrados em 100% dos nossos casos, traduzindo-se clinicamente por dispnéia, hemoptise, tosse e, eventualmente, cianose. Estes aspectos foram também encontrados por Silverstein<sup>28</sup>, que refere ter encontrado hemorragia extensa em casos avançados, enfatizando que o comprometimento pulmonar na leptospirose consiste basicamente de uma pneumopatia hemorrágica. Entre nós, Pereira da Silva e cols<sup>24</sup>, estudando a necrópsia de sete pacientes



Figura 5 - Vaso pulmonar de pequeno calibre apresentando em sua luz formação trombótica onde se notam agregados de fibrina. (Hematoxilina-Fosfotungstílica de Mallory 100 X).

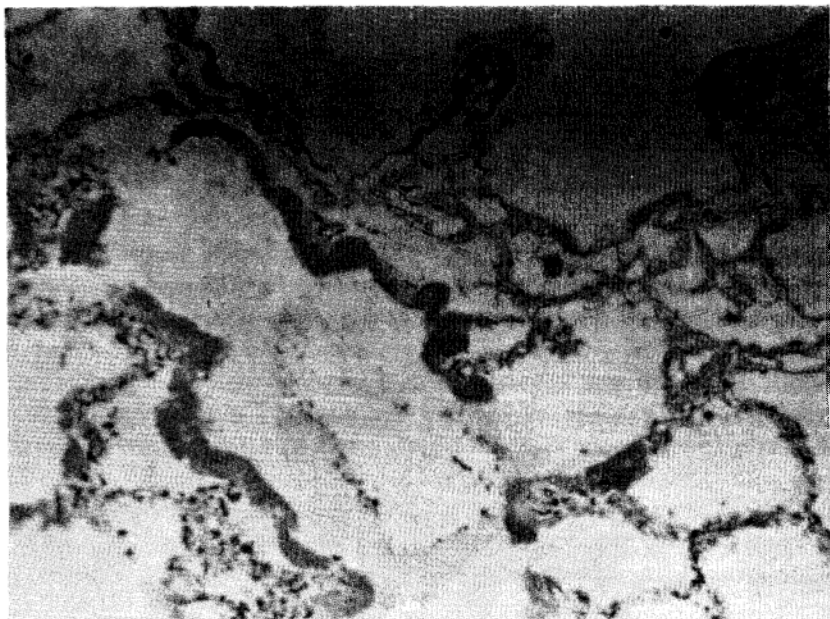


Figura 6 - Alvéolos contendo líquido de edema paredes alveolares atapetada por membranas hialinas. Septos alveolares apresentando discreto a moderado infiltrado inflamatório mononuclear. (Hematoxilina-Eosina 100 X).

com leptospirose com alterações pulmonares, e Ramachandran e Pereira<sup>27</sup>, estudando outros sete pacientes, constataram, respectivamente, hemorragia intra-alveolar em 100% e 70% dos casos.

Em nossa casuística, as hemoptises, geralmente de pequeno volume, apareceram precocemente, desaparecendo até o sétimo dia da doença, o que é relatado por outros autores<sup>24 25</sup>. Ocasionalmente, hemoptises maciças ocorrem, causando graves problemas anóxicos. Importante fato é que a ausência de hemoptises não é indicativo de menor extensão das lesões pulmonares; entretanto, em geral, pacientes com hemoptises mostram maior extensão das lesões pulmonares do que os sem hemoptise<sup>2 26 31</sup>.

A patogênese da hemorragia pulmonar ainda permanece obscura. Segundo Carré e cols<sup>8</sup>, algumas hipóteses têm sido levantadas:

1. Um efeito citopatológico direto das leptospirosas sobre o pulmão. A favor desta teoria está a precocidade do aparecimento das lesões, ainda na fase septicêmica;
2. Intervenção das toxinas liberadas pela lise das leptospirosas, provocando dilatação e aumento da fragilidade dos capilares pulmonares;
3. Um mecanismo auto-imune, semelhante à síndrome de Goodpasture, com elevados níveis circulantes de anticorpos antimembrana basal,

e consumo de complemento sérico total e da fração C3.

Recentemente, Brito e cols<sup>6</sup>, em trabalho experimental, usando culturas de leptospirosas interrogans serovar *ictero-haemorrhagiae*, produziram em cobaias lesões em endotélio e epitélio, com ruptura de capilares e conseqüentemente hemorragia nos pulmões. Fragmentos semelhantes a leptospirosas foram menos freqüentemente visualizados nos espaços alveolares, em microscopia eletrônica. Parece, assim, que fatores tóxicos do agente agressor, provavelmente componentes lipídicos e/ou glicolipoproteínas, contribuem para a patogênese das lesões hemorrágicas na leptospirose<sup>30</sup>. Deve-se, ainda, considerar que alterações no mecanismo de coagulação do sangue podem contribuir para o surgimento da hemorragia pulmonar<sup>20</sup>, fato este encontrado em nossa casuística.

Ainda sobre os achados histopatológicos, o infiltrado inflamatório mononuclear foi encontrado em apenas três (23%) dos casos que estudamos, caracterizando o quadro de pneumonite. Tal alteração pode ser conseqüente à ação da leptospirose sobre o parênquima pulmonar, aventando-se, também, a hipótese de um mecanismo imuno-alérgico semelhante àquele da síndrome de Loeffler<sup>23</sup>. Eventualmente, pacientes com leptospirose

apresentam focos pneumônicos relacionados com infecções piogênicas secundárias<sup>23</sup>, fato que documentamos em três (23%) dos nossos casos submetidos ao estudo anatomopatológico, traduzindo-se por broncopneumonia. Em um dos nossos pacientes havia infiltrado abundante, associado a discretas membranas hialinas, sugestivo de pneumonite urêmica, o que não é de se estranhar, pois ela faz parte da constelação mórbida da insuficiência renal grave. Em outros três pacientes, foi possível descrever a ocorrência da membrana hialina, expressão de importante agressão à membrana alvéolo-capilar, fazendo parte da síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA). Em outros trabalhos<sup>8 11 20 23</sup>, houve também referência à SARA na leptospirose. Zaltman e cols<sup>32</sup> descrevem um caso de SARA em paciente acometido de leptospirose por serovar *canicola* que evoluiu para o óbito. Observaram à necropsia infiltrado inflamatório associado a membranas hialinas e ruptura de capilares resultando em hemorragia alveolar, semelhante ao encontrado em três de nossos pacientes.

Importante, e até surpreendente, foram os achados indicativos de coagulação intravascular disseminada (CID), encontrada em 62% das necropsias. No pulmão, particularmente, havia trombos de fibrina em 46% dos casos. Esses achados devem ser considerados, pois são raramente descritos na leptospirose<sup>4 10 18 29</sup>. Macedo e cols<sup>18</sup> relataram um caso de leptospirose em que foi diagnosticada a CID, levando a um sangramento digestivo incontrolável. O controle clínico e heparinização resultaram em cura do paciente. Por outro lado Pereira da Silva<sup>23</sup> examinando a histopatologia em material proveniente de 10 necropsias e 41 biópsias dos músculos gastrocnêmios não observou depósitos de fibrina em luz vascular. Nos três pacientes com SARA, foram observadas evidências de coagulação intravascular nos pulmões e em outros órgãos. Isto parece adquirir importância, já que em trabalhos realizados por Bone e cols<sup>5</sup> e Colman e Rubin<sup>9</sup> foi verificado que pacientes com SARA e CID apresentavam maior hipoxemia e menor

complacência pulmonar quando comparados a pacientes com SARA sem CID. Se o significado dessa associação, como causa ou efeito ainda permanece obscuro, o fato é que ela existe<sup>5</sup>, e tanto a SARA quanto a CID aparecem em pacientes com leptospirose.

Da análise dos dados apresentados, nasce a conclusão de se pesquisar sistematicamente a participação pulmonar no conjunto mórbido da leptospirose. Quer as lesões pulmonares dominem a cena, quer sejam epifenômeno no contexto patológico, o fato é que contribuem para a marcha da doença. É possível, ainda, que o domínio da complicação pulmonar possa, em certos casos, ser decisiva para a recuperação do paciente<sup>7</sup>. O acurado exame clínico do aparelho respiratório acompanhado de exame radiológico seriado do tórax, e dosagem gasométrica do sangue arterial, são fatores fundamentais para o diagnóstico e orientação terapêutica do comprometimento pulmonar da leptospirose.

## SUMMARY

To study the pulmonary complications in leptospirosis case records of 23 such patients admitted at the Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil, were reviewed. Hemoptysis were seen in 21.7% and sputal blood in 30.4% of patients. Arterial gasometry detected hypoxemia and hypocapnia in most cases. Thoracic radiology showed an alveolar pattern in 60% of the patients, alveolo-interstitial in 20%, interstitial in 6%, and in 14% the lungs were considered to be normal. Necropsy of 13 cases showed edema, congestion and hemorrhage in the lungs in all cases. Hyaline membrane was found in 30% and fibrin thrombi in 46% of these cases, resulting in a diagnosis of adult respiratory distress syndrome and acute disseminated intravascular coagulation (consumption coagulopathy) in leptospirosis.

Key-words: Leptospirosis. Lung. Consumption coagulopathy. ARDS. Adult respiratory distress syndrome.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander AD. Leptospira. In: Lennete EH, Balous A, Hausler Junior WS, Shadomy HS (eds) Manual of

clinical microbiology, 4<sup>th</sup> editions, American Society for Microbiology, Washington p.473-478, 1985.



2. Almeida FSBM. Pulmão na Leptospirose. Revista Divisão Nacional Tuberculose 21:427-433, 1977.
3. Arcan VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). American Journal Pathology 40:293-423, 1962.
4. Ayrosa Galvão PA. Leptospiroses humanas. ARS Curandi 4:82-90, 1971.
5. Bone RC, Francis PB, Pierce AIC. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. American Journal of Medicine 61:585-589, 1976.
6. Brito T, Böhm GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the Guinea-pig. Journal Pathology 128:177-182, 1979.
7. Burke BJ, Jearle JF, Mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse haemoptysis. British Medical Journal 2:982, 1976.
8. Carré PH, Awia-Berod C, Duval G, Michault A. Manifestations pulmonaires predominantes au cours des leptospiroses ictero-hémorragiques. Révue Maladie Respiratoire 2:343-349, 1985.
9. Colman RN, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation: Etiologies, diagnosis and therapy. Infections in Medicine 1:23-28, 1986.
10. Comby F, Gauthier R, Naziwoff O. Nouvelle contribution a l'étude des leptospiroses a la reunion II. Anatomopathologie de dix cas mortels. Bulletin Société Pathologie Exotique 1:92-101, 1969.
11. Duval G, Michault A, Corsin JC, Awin-Berod C, Carré P, Geniu R. Syndrome de détresse respiratoire aiguë révélateur d'une leptospirose ictero-hémorragique deux observations. La Presse Médicale 14:167-172, 1985.
12. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. Medicine 39:117-156, 1960.
13. Farrar WE. *Leptospira species (Leptospirosis)*. In: Mandell GL (ed) Principles and practice of infectious diseases. 2 edition, John Wiley & Sons, New York p.1338-1343, 1985.
14. Feigin RD, Anderson DE. Human leptospirosis. CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 5:413-467, 1975.
15. Inada R, Ido Y. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease spirochaetosis icterohemorrhagica. Journal Expect Medicine 23:397, 1916.
16. Keogh BA, Crystal RG. Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders. Thorax 37:1-10, 1982.
17. Liebow AA, Carrington CB. The Interstitial pneumonias. In: Simon M (ed) Frontiers of pulmonary radiology. Grune & Stratton, New York, 1969.
18. Macedo V, Figueiredo JFM, Carvalho E, Barbosa E. Coagulação intravascular disseminada na leptospirose. Revista de Patologia Tropical 3:363-366, 1973.
19. Martin L, Pettit A. Spirochetose icterohémorragique. In: Monografias do Institute Pasteur, Libraries de L'Académie Médecine, Masson et Cience, Paris p.1-11, 1919.
20. Miller NG, Allen JE, Wilson RB. The pathogenesis of hemorrhage in the lung of the hamster during acute leptospirosis. Medical Microbiology Immunology 160:269-278, 1974.
21. Nery LE, Paula AB, Nakatani J, Santos ML, Ratto OR. Clinical radiological and functional pulmonary manifestation in patients with leptospirosis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 19:366-373, 1977.
22. Paula A. Da fisiologia à pneumologia. Uma evolução em meio século. Jornal Brasileiro de Medicina 46:41-68, 1984.
23. Pereira da Silva JJ. Formas graves de leptospirose - contribuição ao seu estudo clínico. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1974.
24. Pereira da Silva JJ, Paiva LM, Silva JBG, Alves Netto B. Estudo do Comprometimento pulmonar na doença de Weil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 18:387-392, 1976.
25. Petricevic I, Tomljenovic V. Miliarne plucne promjene u toku leptospiroze prikaz bolesnika. Lijecnicki Vjesnik 102:135-136, 1980.
26. Poh SC, Soh CS. Lung manifestations in leptospirosis. Thorax 25:751-755, 1970.
27. Ramachandran S, Pereira MVE. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 71:56-59, 1977.
28. Silverstein CM. Pulmonary manifestation of leptospirosis. Radiology 61:327-334, 1953.
29. Sitprijia V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies. Kidney International 17:827-836, 1980.
30. Vinh T, Adler B, Fayne S. Glycoliprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar copenhageni. Journal General Microbiology 132:111-123, 1986.

2. Almeida FSBM. Pulmão na Leptospirose. *Revista Divisão Nacional Tuberculose* 21:427-433, 1977.
3. Arian VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *American Journal Pathology* 40:293-423, 1962.
4. Ayrosa Galvão PA. Leptospiroses humanas. *ARS Curandi* 4:82-90, 1971.
5. Bone RC, Francis PB, Pierce AIC. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Medicine* 61:585-589, 1976.
6. Brito T, Böhm GM, Yasuda PH. Vascular damage in acute experimental leptospiroses of the Guinea-pig. *Journal Pathology* 128:177-182, 1979.
7. Burke BJ, Jearle JF, Mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse haemoptysis. *British Medical Journal* 2:982, 1976.
8. Carré PH, Awia-Berod C, Duval G, Michault A. Manifestations pulmonaires predominantes au cours des leptospiroses ictero-hémorragiques. *Révue Maladie Respiratoire* 2:343-349, 1985.
9. Colman RN, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation: Etiologies, diagnosis and therapy. *Infections in Medicine* 1:23-28, 1986.
10. Comby F, Gauthier R, Naziwoff O. Nouvelle contribution à l'étude des leptospiroses à la reunion II. Anatomopathologie de dix cas mortels. *Bulletin Société Pathologie Exotique* 1:92-101, 1969.
11. Duval G, Michault A, Corsin JC, Awin-Berod C, Carré P, Geniu R. Syndrome de détresse respiratoire aiguë révélateur d'une leptospirose ictero-hémorragique deux observations. *La Presse Médicale* 14:167-172, 1985.
12. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine* 39:117-156, 1960.
13. Farrar WE. *Leptospira species (Leptospirosis)* In: Mandell GL (ed) Principles and practice of infectious diseases. 2edition, John Wiley & Sons, New York p.1338-1343, 1985.
14. Feigin RD, Anderson DE. Human leptospirosis. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 5:413-467, 1975.
15. Inada R, Ido Y. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease spirochaetosis icterohemorrhagica. *Journal Experimental Medicine* 23:397, 1916.
16. Keogh BA, Crystal RG. Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders. *Thorax* 37:1-10, 1982.
17. Liebow AA, Carrington CB. The Interstitial pneumonias. In: Simon M (ed) *Frontiers of pulmonary radiology*. Grune & Stratton, New York, 1969.
18. Macedo V, Figueiredo JFM, Carvalho E, Barbosa E. Coagulação intravascular disseminada na leptospirose. *Revista de Patologia Tropical* 3:363-366, 1973.
19. Martin L, Pettit A. Spirochetose icterohémorragique. In: *Monografias do Institute Pasteur, Libraries de L'Académie Médecine, Masson et Cience, Paris* p.1-11, 1919.
20. Miller NG, Allen JE, Wilson RB. The pathogenesis of hemorrhage in the lung of the hamster during acute leptospirosis. *Medical Microbiology Immunology* 160:269-278, 1974.
21. Nery LE, Paula AB, Nakatani J, Santos ML, Ratto OR. Clinical radiological and functional pulmonary manifestation in patients with leptospirosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 19:366-373, 1977.
22. Paula A. Da fisiologia à pneumologia. Uma evolução em meio século. *Jornal Brasileiro de Medicina* 46:41-68, 1984.
23. Pereira da Silva JJ. Formas graves de leptospirose - contribuição ao seu estudo clínico. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1974.
24. Pereira da Silva JJ, Paiva LM, Silva JBG, Alves Netto B. Estudo do Comprometimento pulmonar na doença de Weil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18:387-392, 1976.
25. Petricevic I, Tomljenovic V. Miliarne plucne promjene u toku leptospiroze prikaz bolesnika. *Liječnicki Vjesnik* 102:135-136, 1980.
26. Poh SC, Soh CS. Lung manifestations in leptospirosis. *Thorax* 25:751-755, 1970.
27. Ramachandran S, Pereira MVF. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 71:56-59, 1977.
28. Silverstein CM. Pulmonary manifestation of leptospirosis. *Radiology* 61:327-334, 1953.
29. Sitprija V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies. *Kidney International* 17:827-836, 1980.
30. Vinh T, Adler B, Fayne S. Glycoliprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar copenhageni. *Journal General Microbiology* 132:111-123, 1986.

31. Wang CN, Liu J, Chang TF, Cheng WJ, Wo MY, Hung AT. Studies on anicteric leptospirosis III Roent Genelologic observations of pulmonary changes. Chinese Medical Journal 84:298-306, 1965.
32. Zaltzman M, Kallenbach JM, Goss GO, Lewis M, Zwi S, Gear JHS. Adult respiratory distress syndrome in leptospira canicola infection. British Medical Journal 283:519-520, 1981.