

SERGIO APARECIDO CLETO

**Ensaio Clínico Aleatorizado Avaliando o Impacto de  
Diferentes Métodos de Terapia Renal Substitutiva (TRS) na  
Leptospirose Grave.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração: Infectologia em saúde pública**

**Orientador:** Prfª Drª Lucia Conceição Andrade

SÃO PAULO  
2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Cleto, Sergio Aparecido.

Ensaio clínico aleatorizado avaliando o impacto de diferentes métodos de Terapia Renal Substitutiva (TRS) na Leptospirose Grave / Sergio Aparecido Cleto. – 2016.

Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2016.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientação: Profa. Dra. Lucia Conceição Andrade.

1. Leptospirose. 2. Hemodiálise. 3. Hemofiltração. 4. Letalidade. 5. SDRA Humano. 6. Interleucinas.

SES/CCD/CD-322/2016

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A leptospirose é um problema de saúde em todo o mundo. Sua forma mais grave, a Síndrome de Weil, é um modelo clássico de sepse, que pode provocar síndrome da angústia respiratória aguda e injúria renal aguda, este quadro clínico está associado a mortalidade que continua a ser inaceitavelmente alta. Nós descrevemos em um estudo anterior os efeitos da dose de hemodiálise na doença de Weil, usando diálise baixa eficiência (SLED), e demonstramos que o início precoce da SLED com realizações de diálises diárias diminuiu significativamente a mortalidade. No entanto, a melhora do clearance pode também afetar os resultados dos doentes em diálise. Hemofiltração e hemodiálise podem proporcionar convecção ou difusão respectivamente. A hemofiltração supostamente proporciona uma maior depuração de moléculas maiores, portanto, pode beneficiar pacientes com IRA, filtrando uma quantidade maior de citocinas inflamatórias. **METODOLOGIA:** Ensaio clínico prospectivo, aleatorizado, realizado na UTI do IIER, especializado no tratamento de doenças infectocontagiosas, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Comparamos dois grupos: hemodiálise estendida (SLED) x hemodiafiltração estendida (SLEDf). Avaliamos variáveis clínicas e demográficas, dados de função renal, dados bioquímicos da admissão e gravidade. Analisamos também dosagens séricas de interleucinas (ILs) nos três primeiros dias de internação, sendo a primeira amostra imediatamente ao início do tratamento dialítico. Os dois grupos receberam diálise diária e precoce. Para a determinação da diferença entre os grupos, um valor  $p \geq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis impactantes na estimação do óbito foram feitas segundo análises univariadas de médias, e para determinar o melhor ponto de cortes (PC) destas variáveis quantitativas na estimação do óbito com certa sensibilidade e especificidade, usamos a análise de Curva ROC. **RESULTADOS:** O grupo SLED foi composto por 19 (49%) pacientes, e o grupo SLEDf, por 20 (51%) pacientes. Não houve diferença na letalidade. Os dois grupos foram semelhantes, na admissão, nas características clínicas, demográficas e na gravidade (SOFA/PACHE). Não houve diferença no tempo de VM e no tempo de internação. Em ambos os grupos, havia um aumento dos níveis séricos das ILs. Observamos que no grupo SLEDf há uma tendência de queda nos valores após início da TRS comparado com o grupo SLED, mas com diferenças significativas somente na IL-7 ( $p= 0,02$ ), IL-17 ( $p= 0,05$ ) e MCP-1 ( $p= 0,01$ ). As variáveis importantes na estimação do óbito quando comparamos sobreviventes com os não sobreviventes de acordo com a curva ROC são: Idade ( $p=0,010$  PC-55,0 Sens. 66,7%Espec.90,9%), Ureia ( $p= 0,006$  PC-204,5 Sens. 100,0% Espec. 69,7%), Creatinina ( $p= 0,027$  PC- 5,2Sens. 100,0% Espec. 57,6%), APACHE ( $p= 0,020$  PC- 39,5 Sens. 66,7% Esp. 87,9%), SOFA ( $p= 0,007$  PC- 20,5 Sens. 66,7% Espec. 84,8%). A idade, ureia, creatinina, APACHE II e SOFA estiveram associados com maior letalidade. Após início da TRS, há uma tendência de redução das ILs no grupo SLEDf. **CONCLUSÃO:** Estudos com maior número de pacientes ainda devem ser feitos para confirmar os achados deste trabalho, que sugere não haver diferença entre os dois métodos (SLEDxSLEDf) de TRS no tratamento da Leptospirose grave.

**Descritores:** leptospirose/mortalidade, métodos dialíticos, hemodiálise, hemofiltração, Injúria renal aguda, Síndrome da angústia respiratória aguda.

## ABSTRACT

Leptospirosis is a health problem worldwide. Its most severe form, Weil's disease, is a classic model of sepsis, provoking acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury (AKI), with associated mortality that remains unacceptably high. We previously described the effects of hemodialysis dose in Weil's disease, using sustained low-efficiency dialysis (SLED), and demonstrated that early initiation of SLED followed by daily SLED significantly decreases mortality. However, the mode of clearance can also affect dialysis patient outcomes. Hemofiltration and hemodialysis can provide convective or diffusive clearance, respectively; hemofiltration reportedly provides greater clearance of medium-size and large molecules and thus might benefit critically ill AKI patients by clearing more large-molecule toxic inflammatory cytokines. Therefore, we compared the effects of convective clearance, using hemofiltration (SLEDf), and diffusive clearance, using hemodialysis (SLED), in Weil's disease patients. In a prospective, randomized clinical trial, conducted in the ICU from 2009 through 2012, we compared two groups—SLED (n= 19) and SLEDf (n= 20)—evaluating demographic, clinical and biochemical parameters, as well as serum levels of interleukins, up to the 3rd day after admission. Both groups received early, daily dialysis. All patients received norepinephrine and were on mechanical ventilation. Although clinical data, demographic profiles and severity (SOFA/APACHE scores) were similar, TNF- $\alpha$ , IL-2 and IL-5 were higher in SLEDf patients than in SLED patients. Over a 3-day period, IL-7, IL-17 and MCP-1 trended lower in SLEDf patients than in SLED patients. Duration of mechanical ventilation, length of ICU stay and mortality did not differ between the groups. In a logistic mortality model, the area under the ROC curve increased by 0.7 with advanced age; higher APACHE and SOFA score; higher serum urea and creatinine; lower pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; and higher peak inspiratory pressure (P<0.05 for all). The mode of dialysis clearance might not affect outcomes in Weil's syndrome.

**Descriptors:** Leptospirosis / mortality, Methods dialysis, hemodialysis, hemofiltration, acute renal failure, acute respiratory distress syndrome.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Distribuição do número de casos confirmados e coeficiente de incidência mensal de leptospirose por ano - período de 2004 a 2013* Estado de São Paulo .....	16
Quadro 2 - Sistema de classificação e estágios da lesão renal aguda (AKIN).....	19

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descritiva para os testes e diferenças para poder da amostra .....	40
Tabela 2 - Distribuição dos sexos entre os grupos, dos pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2012. ....	41
Tabela 3 - Características clínicas, demográficas, e gravidade dos pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 .....	42
Tabela 4 - Dados da função e de recuperação renal dos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.....	44
Tabela 5 - Dados da função respiratória e tempo de VM dos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.....	46
Tabela 6 - Uso de DVA nos três primeiros dias nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR. ....	47
Tabela 7 - Medidas da PAM durante as três primeiras sessões de TSR, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 .....	47
Tabela 8 - Avaliação dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.....	48
Tabela 9 - Análise de Curva ROC dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR .....	52
Tabela 10 - Análise de Curva ROC dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (conclusão).....	53
Tabela 11 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR .....	54

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Poder da Amostra.....	40
Gráfico 2 - Incidência de pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2014.....	41
Gráfico 3 - Evolução da ureia diária nos pacientes admitidos com leptospirose grave (SLED) no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.....	45
Gráfico 4 - Evolução da uréia diária nos pacientes admitidos com leptospirose grave (SLEDf) no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.....	46
Gráfico 5 - Letalidade entre os grupos SLED e SLEDf, no período de 2009 a 2012.....	51
Gráfico 6 - Interleucina 1b, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	60
Gráfico 7 - Interleucina 5, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	60
Gráfico 8 - Interleucina 6, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	60
Gráfico 9 - Interleucina 7, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	61
Gráfico 10 - Interleucina 8, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	61
Gráfico 11 - Interleucina 10, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) ....	61
Gráfico 12 - Interleucina 15, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	62
Gráfico 13 - Interleucina 17, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	62
Gráfico 14 - G-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	62
Gráfico 15 - Interferon Gama, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	63
Gráfico 16 - TNF alfa, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1).....	63

Gráfico 17 - IP-10 (Proteína de interferon-gama induzido), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).....	63
Gráfico 18 - MCP-1 (Proteína quimiotática de monócitos-1), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	64
Gráfico 19 - 3 MIP (Proteína inflamatória de macrófagos) 1 beta, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	64
Gráfico 20 - Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2). .....	64
Gráfico 21 - PDGF, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	65
Gráfico 22 - RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2) .....	65

## LISTA DE SIGLAS

ADH	Hormônio Antidiurético
ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	Sistema de Classificação e Estágios da Lesão Renal Aguda
alphaENaC	Canal de sódio amiloride sensível
CCL2/MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde
CPK	Creatinofosfoquinase
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
CVVHD	Hemodiálise Venovenosa Contínua
DP	Diálise peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
ENaC	Canal de sódio amiloride sensível
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HDI	Hemodiálise Intermitente
HF	Hemofiltração
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular 1
IIER	Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
IRA	Injúria Renal Aguda
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
NHE3	Proteína do trocador Na/H
NIA	Nefrite intersticial aguda
NKCC1	Cotransportador Na-K-2Cl
NKCC2	Cotransportador Na-K-2Cl
NTA	Necrose tubular aguda
OMP	Proteínas da membrana externa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
RANTES	Regulado na ativação, expresso e secretado em células T

RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, e End-stage Kidney Disease
Sd Weil	Síndrome de Weil
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SLED	Hemodiálise de Baixa Eficiência
SLEDf	Hemodiafiltração de Baixa Eficiência
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
TSR	Terapia de Substituição Renal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCAM-1	Molécula de adesão vascular 1
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 LEPTOSPIROSE – EPIDEMIOLOGIA E IMPORTÂNCIA ATUAL.....	13
1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	15
1.3 ALTERAÇÕES RENAIS .....	18
1.4 ALTERAÇÕES PULMONARES .....	22
1.5 RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LEPTOSPIROSE .....	24
1.6 QUIMIOCINAS .....	25
1.7 MÉTODOS DIALÍTICOS .....	27
<b>1.7.1 Diálise peritoneal (DP)</b> .....	<b>27</b>
<b>1.7.2 Hemodiálise (HD)</b> .....	<b>28</b>
<b>1.7.3 Hemofiltração (HF)</b> .....	<b>28</b>
<b>1.7.4 Hemodiafiltração (HDF)</b> .....	<b>28</b>
<b>1.7.5 Hemodiálise intermitente (HDI)</b> .....	<b>28</b>
<b>1.7.6 Hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD)</b> .....	<b>29</b>
<b>1.7.7 Hemodiálise de baixa eficiência (SLED)</b> .....	<b>29</b>
<b>1.7.8 Hemodiafiltração de baixa eficiência (SLEDf)</b> .....	<b>29</b>
1.8 INJÚRIA RENAL AGUDA.....	29
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	32
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	32
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>33</b>
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	33
3.2 LOCAL DA PESQUISA .....	33
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	33
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
3.5 ALEATORIZAÇÃO .....	34
3.5.1 PROTOCOLO .....	34
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	35
3.7 DIAGNÓSTICOS DE LEPTOSPIROSE .....	35
3.8 DEFINIÇÃO DE IRA.....	36
3.9 DEFINIÇÃO DE SDRA.....	36
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	36

3.11 COLETA DOS DADOS.....	37
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
<b>3.12.1 Teste do poder da amostra.....</b>	<b>39</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA .....	41
4.2.SOROVAR .....	42
4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS .....	42
4.4 FUNÇÃO RENAL .....	44
4.5 FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E DE VM.....	46
4.6 HEMODINÂMICA .....	47
4.7 CARACTERÍSTICAS DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	48
4.8 LETALIDADE .....	51
4.9 MEDIADORES INFLAMATÓRIOS .....	53
4.10 CARACTERÍSTICAS DA EVOLUÇÃO DAS INTERLEUCINAS E QUIMIOCINAS.....	53
<b>4.10.1 Citocinas .....</b>	<b>60</b>
<b>4.10.2 Fatores de crescimento .....</b>	<b>64</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>72</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A - INSTRUMENTO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS.....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO C - VARIÁVEIS CLÍNICAS E FISIOLÓGICAS.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO D - RESUMO "CONGRESS CRITICAL CARE MEDICINE" .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO E - PUBLICAÇÃO " PLOS ONE" .....</b>	<b>111</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 LEPTOSPIROSE – EPIDEMIOLOGIA E IMPORTÂNCIA ATUAL

A leptospirose é uma zoonose de importância global causada por leptospiras patogênicas transmitidas através do contato com reservatórios como animais ou água contaminada.

A epidemiologia da doença está associada ao contato humano com a urina de animais domésticos ou selvagens, e principalmente ao de roedores. Nos países em desenvolvimento com saneamento precário, está também associada ao período de estações chuvosas e às enchentes.<sup>1,2,3</sup>

A transmissão para o homem ocorre tanto por via direta, através do contato com sangue, tecidos, órgãos ou urina de animais infectados; ou por via indireta (esta é a via mais comum) pela exposição ao meio ambiente contaminado como água, rios, solos ou lama com as leptospiras.<sup>1,4</sup> A penetração ocorre através de solução de continuidade de pele ou até mesmo pelas mucosas íntegras.<sup>5</sup>

A transmissão entre humanos tem sido relatada, mas é extremamente rara e insignificante. Seres humanos doentes ou convalescentes geralmente não excretam leptospiras por longo tempo.<sup>5,6,7,8</sup>

Infecções em laboratório têm sido relatadas, mas também são raras.<sup>7,8</sup> Infecções adquiridas pela mordida de animais, ou por meio de ingestão de líquidos ou alimentos contaminados são também relatos esporádicos.<sup>4,9</sup>

A leptospirose é mais incidente em locais de clima tropical, provavelmente devido ao aumento da sobrevivência da leptospira em ambientes com condições climáticas úmidas e temperatura elevada. A doença é sazonal com pico de incidência no verão e durante o período de maior densidade pluviométrica.<sup>3,10</sup>

Nos países desenvolvidos, a leptospirose é uma doença de caráter profissional, acometendo principalmente trabalhadores dos serviços de água e esgotos, mineiros, veterinários, açougueiros, profissionais de laboratório e agricultores que trabalham em campos alagados ou irrigados, como as culturas de arroz.<sup>5</sup> Também em países desenvolvidos, a doença vem sendo relacionada à prática de esportes aquáticos e ao ecoturismo.<sup>11</sup>

A mudança do contexto rural para urbano em países como Estados Unidos e Israel ocorre com paralelo aumento da frequência do sorogrupo *icterohaemorrhagiae*, carreado especialmente por ratos.<sup>12</sup>

A doença pode ter caráter endêmico, assumindo características de surtos epidêmicos. Nos países em desenvolvimento, está relacionada aos períodos de chuvas, a áreas de alta densidade de roedores e ao saneamento básico deficiente.<sup>3,5,10</sup>

As cepas da espécie genômica *Leptospiras interrogans*, do sorogrupo *icterohaemorrhagiae*, são as principais causadoras da leptospirose grave. Tradicionalmente, os sorovares deste grupo são mais associados às formas ictéricas da doença.<sup>12</sup>

Indivíduos do sexo masculino são os mais acometidos pela leptospirose. Sabe-se que o homem, devido às suas atividades profissionais, se expõe mais à doença (trabalhadores de metrô, catadores de lixo etc.).<sup>13</sup>

Em Salvador, na Bahia, e na cidade de São Paulo, a leptospirose relaciona-se a condições socioeconômicas desfavoráveis, ocorrendo principalmente nas estações chuvosas acompanhadas por alagamentos de zonas urbanas com baixas condições sanitárias.<sup>13,14,15,16</sup> No contexto urbano, o rato é a principal fonte de contaminação para transmissão da infecção aos humanos.<sup>3,4</sup>

De acordo com a Fundação Nacional de Saúde/MS (FUNASA), existem registros de leptospirose em todas as unidades da federação, com um maior número de casos nas regiões sul e sudeste. A doença apresenta uma letalidade média de 9%. Entre os casos confirmados, o sexo masculino com faixa etária entre 20 e 49 anos está entre os mais atingidos, embora não exista uma predisposição de gênero ou de idade para contrair a infecção. Quanto às características do local provável de infecção, a maioria ocorre em área urbana e em ambientes domiciliares. Entre 2000 e 2014, foram confirmados 56.380 casos em todo o Brasil, com incidência de 2,56 /100.000 habitantes no ano de 2011.<sup>1</sup>

No Estado de São Paulo, Brasil, 7.374 casos foram notificados nos últimos 10 anos, correspondendo a 22,3% de todos os casos no Brasil.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> BRASIL. Portal da Saúde. Situação Epidemiológica. Dados. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 26 maio 2015.

<sup>2</sup> SÃO PAULO. Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE. Disponível em: <<http://www.cve.saude.sp.gov.br>>. Acesso em 25 abr. 2015.

No estado de São Paulo, entre 1969 e 1996, foram confirmados sorologicamente 4.346 casos. Em 1996, foram confirmados 1.05 casos por 100.000 habitantes. Este aumento de casos foi relacionado ao aumento do índice pluviométrico.<sup>16</sup> O coeficiente de incidência não tem diminuído nos últimos dez anos, como podemos observar os dados apresentados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (CVE). (QUADRO 1)

## 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção humana apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que variam desde um quadro leve ou moderado, na maioria dos casos (80 a 90%), até a forma mais grave da doença, conhecida também como Síndrome de Weil (Sd Weil). Esta forma foi descrita pela primeira vez em 1886 por Weil, sendo uma doença potencialmente grave caracterizada por injúria renal aguda (IRA), icterícia, miocardite e manifestações hemorrágicas principalmente no sistema gástrico e pulmonar. A mortalidade da forma grave da leptospirose é referida entre 5 a 15%.  
2,3,4,11,17

Quadro 1 - Distribuição do número de casos confirmados e coeficiente de incidência mensal de leptospirose por ano - período de 2004 a 2013\* Estado de São Paulo

ANO	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	CC	CI																						
JAN	77	0,20	125	0,31	136	0,33	146	0,35	108	0,26	107	0,26	171	0,41	278	0,67	128	0,31	158	0,36	107	0,25	59	0,14
FEV	194	0,49	95	0,23	144	0,35	128	0,31	101	0,25	161	0,39	197	0,48	110	0,26	99	0,24	119	0,27	108	0,25	66	0,15
MAR	118	0,30	90	0,22	206	0,50	127	0,30	71	0,17	144	0,35	101	0,24	130	0,31	82	0,20	138	0,32	129	0,30	28	0,06
ABR	53	0,14	86	0,21	146	0,36	62	0,15	63	0,15	66	0,16	81	0,20	96	0,23	68	0,16	93	0,21	112	0,26		
MAI	42	0,11	42	0,10	55	0,13	61	0,15	44	0,11	32	0,08	36	0,09	72	0,17	60	0,14	50	0,11	58	0,13		
JUN	46	0,12	37	0,09	44	0,11	15	0,04	20	0,05	28	0,07	21	0,05	29	0,07	57	0,14	65	0,15	41	0,09		
JUL	33	0,08	17	0,04	37	0,09	30	0,07	22	0,05	27	0,07	33	0,08	40	0,10	44	0,11	62	0,14	35	0,08		
AGO	12	0,03	24	0,06	56	0,14	31	0,07	32	0,08	32	0,08	24	0,06	32	0,08	31	0,07	39	0,09	23	0,05		
SET	28	0,07	44	0,11	57	0,14	27	0,06	24	0,06	38	0,09	24	0,06	46	0,11	38	0,09	31	0,07	37	0,08		
OUT	29	0,07	62	0,15	73	0,18	39	0,09	30	0,07	41	0,10	47	0,11	50	0,12	37	0,09	69	0,16	39	0,09		
NOV	36	0,09	74	0,18	38	0,09	81	0,19	43	0,10	68	0,16	51	0,12	46	0,11	55	0,13	63	0,14	36	0,08		
DEZ	53	0,14	84	0,21	72	0,18	62	0,15	48	0,12	121	0,29	98	0,24	51	0,12	90	0,21	73	0,17	30	0,07		
TOTAL	721	1,84	780	1,93	1064	2,59	809	1,94	606	1,48	865	2,09	884	2,14	980	2,36	789	1,88	960	2,20	755	1,73	153	0,35

CC - Casos Confirmados CI - Coeficiente de Incidência por 100.000 habitantes

Fonte: SINAN e SINANNET-Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

A variabilidade das manifestações é dependente da virulência intrínseca dos diferentes sorovares, do inoculo, e da resposta imune do hospedeiro. Quanto à evolução da doença ser leve ou grave, depende do sorovar, do inoculo e da resposta imune do hospedeiro.<sup>3</sup>

Essa síndrome, que normalmente acomete adultos, também pode manifestar-se em crianças.<sup>4,10</sup>

A Sd de Weil é a forma grave, ocorrendo entre 5 e 10% de todas as formas da doença. É caracterizada na maioria das vezes por icterícia, IRA e diátese hemorrágica. Pode ser acompanhada de choque e miocardite.<sup>6,18,19</sup> A forma ictérica pode-se apresentar com aumento dos níveis séricos de bilirrubinas, permanecendo dias, até semanas, para a sua normalização. Esta icterícia ocorre devido à colestase, e não pela lesão hepatocelular. As plaquetas estão diminuídas em 50% dos casos. Os níveis plasmáticos das transaminases estão um pouco aumentados.<sup>10,20</sup>

Em relação ao comprometimento renal, a IRA ocorre em 16 a 40%, e frequentemente é não oligúrica. A IRA poliúrica é a mais frequente nesta doença. Poliúria e hipocalcemia ocorrem com elevada fração de excreção urinária de potássio. Estudos clínicos mostraram que 45% dos pacientes apresentam-se com hipocalcemia e com elevada fração de excreção de potássio.<sup>21,22,23</sup>

As manifestações pulmonares ocorrem entre 20 e 70%, incluindo sinais e sintomas que variam desde tosse, dispneia, hemoptise, lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A gravidade da lesão pulmonar provavelmente não é diretamente relacionada à presença de icterícia.<sup>2,3</sup>

A hemorragia pulmonar associada à leptospirose, assim relatada atualmente, tem como característica acentuada a hemoptise. A hemorragia pulmonar é causa importante de óbito em algumas regiões e independente da presença de icterícia ou do sorovar infectante.<sup>17,18,19</sup>

Marotto *et al.*, mostraram através de análise multivariada que alguns fatores estão associados ao aumento da mortalidade em pacientes com leptospirose, tais como, distúrbio hemodinâmico, aumento de creatinina sérica (256 µmol/ml) e hipercalcemia (> 4 mmol/l)<sup>17</sup>. Em outro estudo, o fator independente relacionado à mortalidade foi a oligúria<sup>24</sup>.

As anormalidades radiológicas variam de 11 a 66% dos pacientes. O achado radiológico mais frequente (entre 45 e 60%) é o padrão correspondente ao infiltrado alveolar. As resoluções das alterações radiológicas evoluem rápido, em torno de 6 a 10 dias.<sup>25</sup> A doença pulmonar tem sido descrita em casos graves durante epidemias na Coreia e na China. Na América Central, em 1995, ocorreram casos de evolução fatal por hemorragia pulmonar.<sup>26,27</sup>

O tratamento é feito com penicilina ou tetraciclina na fase inicial da doença, quando a leptospira está presente na circulação. O impacto do tratamento com penicilina endovenosa durante a forma severa e tardia da leptospirose foi observado em ensaio clínico, randomizado e controlado com placebo, envolvendo 42 pacientes. O curso clínico da doença foi favoravelmente modificado com o tratamento antimicrobiano. O período febril foi duas vezes mais prolongado no grupo placebo. Nesse grupo, o tempo para normalização da creatinina plasmática foi três vezes mais prolongado.<sup>28</sup> O uso do antibiótico reduziu o tempo de internação e favoreceu a eliminação da leptospiras pela urina.<sup>4,28</sup>

### 1.3 ALTERAÇÕES RENAIAS

A disfunção renal é uma síndrome clínica caracterizada por um declínio da função renal com acúmulo de metabólitos e alteração de eletrólitos, que pode ser subdividida em IRA e doença renal crônica (DRC) de acordo com o tempo de desenvolvimento da patologia. Cerca de 60% das disfunções são assintomáticas (não-oligúrica) e podem levar ao diagnóstico tardio.<sup>29,30</sup>

Os pacientes gravemente enfermos estão expostos a inúmeras condições que podem resultar em comprometimento renal, que se manifestam por IRA pré-renal, IRA intrínseca por necrose tubular aguda e, menos frequentemente, nefrite intersticial aguda alérgica ou IRA pós-renal.<sup>29, 30, 31,32</sup>

A IRA é uma das principais causas de morbidade e mortalidade e frequentemente comum em pacientes hospitalizados, podendo se agravar ainda mais nos casos que necessitam de terapia de substituição renal (TSR) com uma mortalidade que varia entre 10% e 80%.

A IRA pode ser definida como perda da função renal, de maneira súbita, independentemente da etiologia ou mecanismos, provocando acúmulo de substâncias nitrogenadas (uréia e creatinina), acompanhada ou não da diminuição da diurese. A perda da função renal é mais facilmente detectada através da medição da creatinina sérica (Cr), que é usado para estimar a TFG.<sup>29, 30, 31,32</sup>

A falta de consenso na definição quantitativa da IRA, em particular, tem dificultado a investigação clínica, uma vez que confunde as comparações entre os estudos. Algumas definições utilizadas em estudos clínicos têm sido extremamente complexas, com incrementos graduais na Cr sérica para diferentes valores iniciais.<sup>33</sup>

Reconhecendo a necessidade de uma definição uniforme para a IRA, um grupo de especialistas intensivistas e nefrologistas denominados *The Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) propôs uma definição consensual classificada como critérios RIFLE, que define três classes de severidade crescentes de insuficiência renal – risco (*Risk*), dano (*Injury*) e falha (*Failure*) - e de duas classes de desfecho: perda (*Loss*) e doença renal em estágio final (*End-stage kidney disease*). Uma característica original do critério RIFLE é que fornece três classes de severidade para insuficiência renal baseadas em mudanças na creatinina sérica e no débito urinário. Os esforços devem ser concentrados para impedir a progressão da IRA, pois os pacientes admitidos nas unidades de cuidados intensivos com IRA grave

apresentaram uma evolução pior do que aqueles que a desenvolveram posteriormente.<sup>(29,32)</sup> Recentemente, outra classificação mais acurada e mais simples foi criada: o AKIN<sup>34</sup>. (QUADRO 2)

As formas mais graves da Leptospirose podem estar associadas a comprometimento renal, levando a IRA.<sup>35,36</sup>

Nos países desenvolvidos, a leptospirose é uma causa incomum de IRA. No entanto, em países tropicais, onde é endêmica, a leptospirose é uma importante causa de IRA. A incidência de IRA varia de 10% a 60%, dependendo da gravidade da doença, idade e definição de IRA.<sup>37</sup> Em alguns países, como Tailândia e Singapura, a leptospirose é responsável por mais de 20% dos casos de IRA.<sup>38</sup>

Quadro 2 - Sistema de classificação e estágios da lesão renal aguda (AKIN)

Estágio	Critérios de creatinina sérica	Critérios de fluxo urinário
1	Aumento da creatinina sérica de + de ou = a 0,3 mg / dl ( $\geq$ 26,4 mmol / l) ou aumentar mais do que 150% a 200% (de 1,5 a 2 vezes) a partir da linha de base	Menos de 0,5 ml / kg por mais 6 horas
2 b	Aumento da creatinina sérica de mais de 200% a 300% (> 2 a 3 vezes) a partir da linha de base	Menos do que 0,5 ml / kg por hora durante ou mais de 12 horas
3 c	Aumento da creatinina sérica de mais de 300% (> 3 vezes) a partir da linha de base (ou da creatinina sérica de mais de + ou = a 4,0 mg / dl [ $\geq$ 354 mmol / l] aguda com um aumento de pelo menos 0,5 mg / dl [44 nmol / l])	Menos do que 0,3 ml / kg por hora durante 24 horas ou anúria durante 12 horas
Modificação dos critérios de RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, e estágio final da doença renal). Lesão renal aguda é definida com uma redução abrupta (dentro de 48 horas) da função renal, atualmente definida com um aumento absoluto na creatinina sérica $\geq$ 0,3 mg/dl, um aumento percentual na creatinina sérica de $\geq$ 50% (1,5x do valor basal), ou redução no fluxo urinário (registro de oligúria < 0,5 ml/kg/h em > 6h). *Indivíduos que recebem terapia renal substitutiva são considerados em estágio 3 não importando o estágio em que eles se encontram no momento da terapia de reposição renal		

Fonte: Mehta *et al.* Critical Care 2007.

O envolvimento renal na leptospirose pode variar de um curso subclínico, com leve proteinúria e alterações do sedimento urinário, a um quadro de IRA grave. Leucócitos e eritrócitos são vistos no sedimento urinário. Proteinúria, quando presente, geralmente é menor que 1 g/24h. Pigmentos biliares e cilindros granulares também podem ser vistos.<sup>37</sup>

IRA se apresenta frequentemente com rápida elevação da ureia e creatinina séricas e podem estar associadas com icterícia. Insuficiência renal nos pacientes hiperbilirrubinêmicos representa uma forma grave, muitas vezes com oligoanúria.<sup>37</sup>

A IRA devido à leptospirose geralmente se apresenta de forma não oligúrica e com hipocalemia, que pode ser detectada em 41% a 45% dos pacientes com leptospirose associada à IRA.<sup>21</sup>

A forma poliúrica é a mais frequente da insuficiência renal e se apresenta com prognóstico melhor que a forma anúrica. Estudos clínicos demonstraram que 45% dos pacientes se apresentam com hipocalemia, com elevada fração de excreção de potássio.<sup>(21)</sup> Magaldi e col. demonstraram, em estudos de clearance, aumento da fração de excreção de potássio em cobaias infectadas com *L. icterohaemorrhagie*.<sup>39</sup>

Estudos de microperfusão neste mesmo trabalho mostraram integridade da porção ascendente espessa da alça. Entretanto, na avaliação do ducto coletor da medula interna, quando se acrescentava vasopressina, não havia alteração da permeabilidade osmótica da água e da permeabilidade difusional, nos animais com leptospirose. O mesmo ocorria com a permeabilidade à ureia, demonstrando assim resistência ao Hormônio antidiurético (ADH). As alterações tubulares precederam a queda da filtração glomerular. Demonstrou-se que ocorre diminuição da expressão da proteína do trocador Na/H (NHE3) no túbulo proximal, havendo integridade dos outros transportadores de membrana dos segmentos distais, como o canal de sódio amiloride sensível (alphaENaC), o cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2) da porção ascendente espessa da alça. Também não há alterações da Na-K-ATPase expressa em membrana basolateral tanto no córtex como em medula. Existe uma diminuição significativa da expressão da proteína da aquaporina 2 expressa em medula renal.<sup>40</sup> Estas alterações podem explicar a poliúria e o aumento da excreção urinária de sódio.

Os principais fatores envolvidos na patogênese da IRA na leptospirose são ação nefrotóxica direta da leptospira e ação das toxinas com indução da resposta imune. Alterações hemodinâmicas, icterícia e rabdomiólise também estão associadas à gênese da IRA na leptospirose

Estudos experimentais têm mostrado que a IRA está associada à presença da leptospira no tecido renal, desencadeando um processo de nefrite intersticial aguda (NIA), que é o principal mecanismo causador de IRA nesta doença.<sup>41</sup>

Estudo renal após a inoculação de leptospiras em ratos demonstrou que a rota de entrada ocorre por penetração da luz capilar no segundo dia, e que a sua entrada no tecido intersticial causando a edema e infiltração celular ocorre do quarto ao oitavo dia. Pode-se identificar a leptospira aderida à superfície epitelial dos túbulos renais após a primeira semana e no lúmen tubular na segunda semana.<sup>42</sup>

Antígenos da leptospira são encontrados nas células do túbulo proximal e na forma de grandes aglomerados extracelulares no interstício.<sup>43</sup> Podem ser vistos também focos de NTA.

A membrana externa da leptospira contém componentes antigênicos incluindo lipoproteínas, lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, endotoxinas que podem ser responsáveis pela insuficiência renal, levando a disfunção tubular e inflamação. Várias proteínas da membrana externa (OMP) de espécies patogênicas foram identificadas e localizadas nos túbulos proximais e interstício de animais infectados.<sup>44</sup>

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

Para que ocorra a estimulação de iNOS, CCL2/MCP-1 pela OMP, LipL32 em particular, deve haver nas células dos túbulos proximais a presença de receptores "*Toll-like*", proteína específica que reconhece padrões moleculares de patógenos atuando como a primeira linha de defesa da imunidade inata, gerando resposta inflamatória inicial, neste caso, especificamente, o TLR2.<sup>45</sup>

Em resumo, a OMP se liga ao TLR2 nas células do túbulo proximal que levam à ativação do fator nuclear NF- $\kappa$ B, que estimula a produção de CCL2 / MCP-1 e CXCL2/MIP-2 para recrutamento de células inflamatórias. O NF- $\kappa$ B também está associado ao aumento da iNOS e do TNF- $\alpha$  nas células do túbulo proximal.<sup>46</sup>

## 1.4 ALTERAÇÕES PULMONARES

As alterações pulmonares na leptospirose podem surgir precocemente (24 a 72 horas) ou após alguns dias, coincidindo com a fase imune, que é caracterizada pelo período em que os anticorpos específicos começam a ser detectados no soro.<sup>16</sup> As manifestações pulmonares são geralmente encobertas por outras manifestações da doença. De acordo com alguns estudos, podem estar presentes entre 20 e 70% dos pacientes.<sup>4, 25</sup>

As manifestações pulmonares na leptospirose variam desde as formas mais leves até as mais graves, com insuficiência respiratória aguda e hemorragia pulmonar maciça. Durante 4 anos (1994-1997), 690 pacientes foram internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) com diagnóstico clínico, laboratorial e epidemiológico de leptospirose. Destes, 42 foram transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com insuficiência respiratória grave, necessitando de ventilação mecânica (VM).<sup>17</sup> Estes pacientes apresentaram geralmente hemorragia pulmonar severa, levando a um quadro dramático de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Várias têm sido as tentativas de melhorar o quadro respiratório, como a utilização de novos métodos de VM, terapia com inalação de óxido nítrico e novas técnicas de diálise.<sup>47</sup> Entretanto, ainda é muito discutível a fisiopatologia da insuficiência respiratória. Sabe-se da importância da hemorragia alveolar acarretada pela vasculite, plaquetopenia e pela lesão da célula endotelial. A lesão do endotélio pode ser devido à ativação e adesão de células inflamatórias. Nicodemo e col. demonstraram através de imuno-histoquímica a presença do antígeno da leptospira dentro do endotélio vascular pulmonar o que levaria a este intenso processo inflamatório.<sup>6</sup> Sabe-se também que ocorre intenso edema com alteração de permeabilidade pulmonar. Nally e cols. descreveram, recentemente, a hemorragia e edema pulmonar em cobaias; entretanto, nestes animais a plaquetopenia era discreta e não havia coagulação intravascular disseminada que justificasse o sangramento. Os autores sugerem que haja um processo autoimune na etiologia das complicações hemorrágicas.<sup>40</sup>

O fator determinante do edema alveolar observado em pacientes com leptospirose é a alteração da expressão de alguns transportadores de sódio do epitélio pulmonar.<sup>38</sup> Tecidos pulmonares avaliados através de técnicas de Western

Blotting mostraram significativa redução da proteína do principal transportador de sódio do alvéolo, o canal de sódio amiloride sensível (ENaC).

A redução da atividade desse canal pode diminuir sensivelmente o clearance de fluido alveolar por aumento de sódio na luz alveolar, determinando acúmulo de líquido nesse espaço. Isso pode justificar o aparecimento de edema em pacientes com leptospirose.<sup>38</sup>

Neste mesmo trabalho feito em hamsters, os autores demonstraram também alterações no cotransportador Na-K-2Cl (NKCC1) nos animais com leptospirose. Sabe-se que esse transportador tem como uma de suas funções regular o volume celular.<sup>38,48,49,50</sup> O aumento da expressão dessa proteína de membrana poderia ser justificado por uma redução da expressão da proteína ENaC. Diminuição do influxo de sódio, causado pela diminuição da expressão do ENaC, levaria a um murchamento celular. Essa redução de volume resultaria em uma resposta celular que tentaria restabelecer o seu volume novamente, aumentando assim a expressão da proteína NKCC1. Os autores não obtiveram alterações na expressão das outras proteínas de membrana estudadas. Tanto a proteína da bomba Na-K-ATPase quanto à proteína AQP-5 não demonstraram expressão diminuída nos animais com leptospirose. Dessa forma, conclui-se que a estrutura do alvéolo não está totalmente comprometida. Conseqüentemente, a insuficiência respiratória não se deve somente à destruição do parênquima pulmonar.<sup>37</sup> Desse modo, podemos associar o processo inflamatório encontrado na leptospirose com a diminuição dos transportadores de membrana alveolar, já que a leptospira pode estar agindo de modo a alterar essas vias de sinalização por meio do processo inflamatório.

As possíveis formas de acometimento pulmonar na leptospirose são a pneumonite, LPA, SDRA e hemorragia pulmonar.<sup>51,52</sup>

O envolvimento pulmonar na leptospirose parece preencher os critérios para definição da SDRA que, quando presente, se associa a uma alta taxa de mortalidade. O seu diagnóstico é realizado clinicamente e caracterizado por início agudo, infiltrado bilateral e difuso ao exame radiológico, relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor que 200, e presença de pressão capilar pulmonar menor que 18 mmHg – ou ausência de insuficiência cardíaca esquerda.<sup>53</sup>

## 1.5 RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA LEPTOSPIROSE

A resposta imune participa da lesão de órgãos na leptospirose. Vários mediadores inflamatórios estão envolvidos na severidade da doença.<sup>53,54,55,56</sup>

O mecanismo em pacientes ainda não é bem esclarecido. Em modelos animais, os hamsters e as cobaias são utilizados, pois são susceptíveis à doença. Já tem sido descrito expressão de várias citocinas após a infecção pela leptospira. TNF-alpha, IL-10 e IL-1 tiveram sua expressão significativamente maior em hamster que morreram quando comparados aos sobreviventes após a infecção.<sup>57</sup>

Embora camundongos sejam resistentes à doença, os camundongos C3H/HeJ, *knockout* para o receptor TLR4, são susceptíveis.<sup>58</sup> Estes animais, quando infectados, expressaram TNF-alpha, CXCL-2, MCP-1 e IL-8 em pulmões, rins e fígados.

Tem sido demonstrado, *in vitro*, em outros modelos (não infecção por leptospirose), que TNF-alpha leva a uma diminuição do canal ENaC, e a IL-1 aumenta a expressão do cotransportador NKCC.<sup>59,60,61,62</sup> Portanto, como já descrito, a leptospirose leva à alteração de várias proteínas transportadoras do epitélio renal e pulmonar e provavelmente a resposta inflamatória, sendo que o aumento de interleucinas possa estar relacionado a estas alterações. O aumento da expressão de TNF-alpha, TGF-Betha e IL-10 foi demonstrado em rins de hamsters infectados com leptospira.<sup>63</sup> Entretanto, a relação da expressão dessas citocinas com o grau de lesão renal ainda não é esclarecido.

Várias pesquisas têm também estudado a resposta imune em pacientes com leptospirose. Em um estudo, níveis de citocinas de células T, CXCL10 e CXCL9 estão com os seus níveis aumentados em relação aos controles.<sup>64</sup> Entretanto, neste trabalho, não foi estudada a correlação entre estas citocinas e a gravidade de doença. Os níveis de IL-8 foram estudados em pacientes com hepatite por leptospirose. Estes níveis estão bem elevados e também estavam associados com a gravidade da doença.<sup>65</sup>

Tajiki e Salomão em 1996 mediram os níveis de TNF-alpha em 18 pacientes com leptospirose. Os autores encontraram interessantes resultados; que os níveis elevados de TNF-alpha estavam relacionados ao acometimento renal, do fígado e dos pulmões.<sup>66</sup>

Em outro estudo foi demonstrado que alta relação de IL-10/TNF-alpha estava relacionada a uma menor gravidade da doença.<sup>67</sup>

Não obstante, Kyriakidis e colaboradores, em 2011, estudaram 28 pacientes com leptospirose e encontraram que esta relação (IL-10/TNF alpha), quando alta, estava mais relacionada a um pior prognóstico.<sup>68</sup>

Em necrópsias de pacientes com leptospirose foi demonstrado marcação de molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), receptor de C3a, e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) em pulmões.<sup>69</sup> Estas moléculas são responsáveis por recrutamento de leucócitos e outras células inflamatórias. Wagenaar e colaboradores demonstraram que em 68 pacientes com leptospirose grave os níveis de TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 eram maiores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes. Além disso, ST2 estava associado com sangramento pulmonar, demonstrando ser um marcador de lesão celular.<sup>70</sup> ST2 é um receptor solúvel de IL-33 e está relacionado a sepse e doenças cardiológicas.

Portanto, a resposta inflamatória e anti-inflamatória está muito envolvida na leptospirose grave. Mais estudos serão necessários para demonstrar se a resposta imune também encontra-se envolvida na lesão de órgãos na leptospirose. Diferenças genéticas podem estar relacionadas à severidade da doença, pois o polimorfismo de IL-4 e seu receptor têm sido demonstrados em pacientes infectados por leptospirose.<sup>71</sup>

Muitos estudos devem ainda ser feitos para demonstrar a exata correlação das citocinas Th1 e Th2 com a lesão de órgãos e gravidade da Leptospirose.

## 1.6 QUIMIOCINAS

A Interleucina 17 induz reações inflamatórias ricas em neutrófilos. Estimula a produção de outras citocinas e de TNF alpha; aumenta a produção de neutrófilos por estimular a produção do fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF).

As quimiocinas são uma superfamília estruturalmente relacionada às citocinas, e são divididas em 4 subfamílias (CXC, CC, C e CX3C). Isto é baseado no rearranjo dos seus resíduos amino-terminal de cisteína. A ação biológica é mediada através da família de 7 receptores de proteína G transmembrana.<sup>72</sup>

Proteína induzível pelo Interferon gama (não somente por este). Exerce sua função através do receptor 3 (CXCR3). IP-10 e seu receptor estão envolvidos em vários processos inflamatórios. A secreção de IP-10 por CD4, CD8, e células *natural killer* é dependente de Interferon gama. Em tecidos, linfócitos Th1 podem ser responsáveis pelo aumento da produção de Interferon gama e TNF alpha, os quais estimulam a secreção de IP-10 por uma variedade de células, levando, portanto, a uma amplificação do processo inflamatório.<sup>72</sup>

Proteína quimiotática de monócitos. As citocinas têm um papel importante no recrutamento de monócitos, neutrófilos e linfócitos. Induz quimiotaxia através da ativação de receptores ligados à proteína G. O MCP-1 é uma citocina-chave na quimiotaxia de monócitos/macrófagos.

O Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma subfamília dos fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). É uma proteína sinalizadora que estimula angiogênese e vasculogênese. A função normal do VEGF é criar novos vasos sanguíneos durante a embriogênese, durante a lesão de vasos e após exercícios. Quando altamente expresso, pode estar relacionado à doença como em tumores. Também se expressa após lesão de isquemia e situações de inflamação.<sup>73</sup>

Fator de crescimento derivado de plaquetas. O nome “derivado de plaquetas” é incorreto, pois o endotélio é o principal responsável pela produção de PDGF durante a sepse. PDGF é sabido que induz migração, proliferação e diferenciação de vários tipos celulares. Estimula a produção de TNF alpha, é quimiotático para leucócitos e leva a vasoconstrição pulmonar em resposta a endotoxinas. Em um estudo envolvendo 46 pacientes no terceiro dia da sepse, os níveis de PDGF foram medidos e correlacionados com melhor sobrevida dos pacientes.<sup>74</sup>

RANTES (Regulado na ativação, expresso e secretado em células T) é uma CC quimiocina que promove o recrutamento e a ativação de células inflamatórias como monócitos, linfócitos, mastócitos e eosinófilos.

## 1.7 MÉTODOS DIALÍTICOS

A TSR é idealmente iniciada em quadros agudos antes do acúmulo de toxinas ou hipervolemias severas que possam resultar em complicações ou prejuízos a outros órgãos. Uma vez tomada a decisão desta terapia, a modalidade específica deve ser escolhida. Os fatores que determinarão na escolha da modalidade estão relacionados ao estado catabólico, à estabilidade hemodinâmica, e se o objetivo principal é a remoção de solutos ou remoção de líquidos, podendo ser ambos.<sup>75</sup>

Apesar do fato de que a terapia dialítica tem sido disponível há décadas, a mortalidade entre os pacientes críticos com IRA e SDRA permanece inaceitavelmente muito alta. A IRA e os distúrbios metabólicos associados aumentam o risco das complicações extrarrenais, acarretando em um aumento da mortalidade. Existe na literatura grande discussão a respeito da dose de diálise que deva ser administrada ao paciente criticamente enfermo. Acredita-se que quanto maior a quantidade de diálise, menor a morbidade e mortalidade. Existe também uma grande discussão na literatura sobre qual seria o melhor método para o paciente crítico (hemodiálise ou hemofiltração).

### 1.7.1 Diálise peritoneal (DP)

É um procedimento cada vez menos frequente na UTI, no entanto, continua sendo uma opção viável para o tratamento de alguns grupos de pacientes com IRA. Quando comparado com as modalidades disponíveis, várias são as vantagens da DP como alternativa na TSR nos pacientes com IRA, como a disponibilidade, a fácil execução do procedimento, o uso em pacientes instáveis hemodinamicamente, a não necessidade de punção venosa ou arterial, como também a anticoagulação, entre outros; além de ser uma técnica altamente biocompatível.

As principais complicações deste método estão relacionadas com altas taxas de peritonite e sepse, com os problemas diretamente relacionados ao cateter, pois pode ocorrer sangramento na inserção, posicionamento inadequado, perfuração de vísceras ocas e dificuldade de infusão e drenagem.

### **1.7.2 Hemodiálise (HD)**

O princípio de transporte de solutos na HD se baseia na difusão que é a transferência passiva de solutos através de uma membrana semipermeável, de sangue a um efluente, ao longo de cada soluto do gradiente de concentração. Este processo é impulsionado por máquinas que possuem bombas para a circulação sanguínea e do fluxo de dialisato. A principal complicação da HD é a instabilidade hemodinâmica, pois normalmente é realizada em intervalos variáveis de 3 a 4 horas.<sup>76</sup>

### **1.7.3 Hemofiltração (HF)**

O princípio de transporte de solutos da hemofiltração é chamado convecção, o que significa que tanto a água do plasma e solutos é transportada através da membrana de um gradiente de pressão hidrostática. O volume de plasma é repostado através de soluções de eletrólitos, que são infundidas por via intravenosa (solução de reposição). A água que atravessa a membrana plasmática é chamada de ultrafiltrado e contém todas as moléculas do plasma capaz de atravessar a membrana (peso molecular abaixo do corte da membrana).<sup>76</sup>

### **1.7.4 Hemodiafiltração (HDF)**

Refere-se a uma combinação de diálise e hemofiltração. A perda de solutos ocorre principalmente por difusão, sendo que 25% podem ocorrer por hemofiltração. Nesta modalidade, há necessidade de infusão da solução de reposição.<sup>75</sup>

### **1.7.5 Hemodiálise intermitente (HDI)**

Definem-se HDI quando há uma interrupção da hemodiálise ou das suas submodalidades, por um período maior que 24 horas entre as sessões (dias alternados, sendo considerada a modalidade clássica 3-4 vezes por semana).<sup>76</sup>

### **1.7.6 Hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD)**

Pode envolver tanto a hemodiálise ou a hemofiltração, desde que seja realizada através de um modo contínuo, que pode ter um tempo igual ou superior a 24 horas. A longa duração da CVVHD a torna bastante diferente da HDI, sendo a grande vantagem sua menor taxa de remoção de soluto ou líquido por unidade de tempo, conseqüentemente mais bem tolerada do que a terapia convencional, já que muitas das complicações da HDI estão relacionadas com a rápida extração de fluidos e solutos.

### **1.7.7 Hemodiálise de baixa eficiência (SLED)**

Uma nova técnica de substituição da função renal é uma diálise lenta estendida (SLED), que combina as vantagens das técnicas de substituição da função renal contínuas com a hemodiálise intermitente, é uma submodalidade da HDI, também chamada de terapia híbrida por ser uma fusão da duração da HDI com a CVVHD, onde o tempo de diálise é estendido entre 6 a 12 horas.<sup>76</sup>

### **1.7.8 Hemodiafiltração de baixa eficiência (SLEDf)**

Há a combinação dos dois métodos: hemodiálise e hemofiltração, entretanto é também uma terapia híbrida por ser uma fusão da duração da HDI e da CVVHD, onde o tempo de diálise é estendido entre 6 a 12 horas, permitindo uma remoção maior e mais gradual de solutos e líquidos, conseqüentemente, uma melhor tolerância hemodinâmica.<sup>75</sup>

## **1.8 INJÚRIA RENAL AGUDA**

Uma vez instalada a IRA, a grande discussão na literatura atualmente está em quando se deve iniciar a diálise, qual o melhor método dialítico e qual a quantidade de diálise que deve ser oferecida ao paciente. Esta discussão se refere ao paciente crítico, e não somente ao paciente com leptospirose grave.

Existe uma tendência na literatura de se iniciar o tratamento dialítico precocemente no paciente crítico em sepse. Alguns trabalhos conseguiram mostrar que o tratamento dialítico precoce diminui a mortalidade.<sup>77,78,79,80,81,82,83</sup> Em diálise, o paciente poderá ser mais bem nutrido, não existindo um controle tão rigoroso de administração de fluidos. A nutrição poderá ser plena, mesmo quando o paciente se encontra sob nutrição parenteral. Há um melhor controle do catabolismo.<sup>84</sup> Os distúrbios hidroeletrólíticos são mais bem controlados, inclusive a acidose. Portanto, o paciente estará sob um melhor controle do seu estado hídrico e de homeostase. O edema, a hipervolemia, a congestão podem predispor a infecções, sendo a diálise muitas vezes necessária para retirada de volume.<sup>74</sup>

A literatura é ainda controversa com relação ao melhor método hemodialítico no paciente crítico, em terapia intensiva: os métodos contínuos (hemodiálise lenta contínua ou hemofiltração lenta contínua) ou a hemodiálise clássica intermitente. Os métodos contínuos têm sido descritos como mais eficientes que a hemodiálise clássica intermitente em pacientes hemodinamicamente instáveis, hipercatabólicos e que necessitem de grande retirada diária de volume.<sup>86</sup> Contudo, nenhum estudo ainda mostrou melhora na sobrevida com algum específico método dialítico.<sup>87</sup> A hemofiltração tem sido utilizada no paciente em IRA que se encontra em sepse. Vários estudos demonstraram que através deste método haveria retirada dos mediadores da sepse com melhora dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios.<sup>88,89</sup>

Está crescendo consideravelmente o uso dos métodos híbridos no tratamento da IRA em pacientes críticos – a hemodiálise estendida (SLED). Esta tem-se demonstrado eficiente no controle metabólico e hídrico, conseguindo manter o estado hemodinâmico do paciente.<sup>90,91,92,93</sup>

Os filtros de diálise podem ser divididos em dois tipos: biocompatíveis e não biocompatíveis. Os últimos são os filtros derivados de celulose. Estes induzem ativação de complemento, geração de radicais livres, ativação e sequestro de neutrófilos. Eles se comportam como um “corpo estranho” em contato com o sangue do paciente. Os biocompatíveis são os polímeros sintéticos que não induzem estas alterações. Alguns estudos mostraram que com a utilização de filtros biocompatíveis havia diminuição da mortalidade e do tempo de IRA quando se comparava ao uso de filtros não biocompatíveis.<sup>94</sup>

A dose de diálise, isto é, a quantidade de diálise oferecida ao paciente, também pode ter impacto sobre a sobrevivência. Em estudo publicado recentemente, a mortalidade (28% vs. 46%) e o tempo de recuperação da IRA (9 dias vs 16 dias) foram significativamente melhores nos pacientes tratados com hemodiálise diária quando comparados aos pacientes tratados com hemodiálise em dias alternados.<sup>95</sup>

Avaliar pacientes em sepse e em IRA é muito difícil, pois existe uma heterogeneidade muito grande dentro da amostra. Os pacientes podem ser cirúrgicos, clínicos, idosos e com diferentes patologias associadas. Entretanto, no nosso caso, existe uma homogeneidade na amostra – todos os pacientes apresentam leptospirose como doença séptica, a faixa etária é muito semelhante, e estes doentes não possuem patologias associadas. A avaliação da quantidade de diálise e o início precoce em uma única doença que se assemelha a sepse podem trazer uma contribuição muito grande no tratamento dialítico do paciente crítico.

Na UTI do IIER, a mortalidade dos pacientes com leptospirose em SDRA (necessitando de VM) e também com IRA (necessitando de diálise) era de 55% no período de 1994-1997 (20) e de 43% no período de 1998-2001. Houve uma redução importante na mortalidade (16.7%) no período de 2004-2007 após a introdução da terapia dialítica agressiva (hemodiálise diária e precoce).<sup>96</sup>

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto de diferentes métodos de terapia renal substitutiva (SLED x SLEDf) em pacientes com diagnóstico de leptospirose grave na UTI do IIER.

### 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Comparar condições hemodinâmicas, recuperação da função renal, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e desfecho de dois grupos homogêneos submetidos à TSR diferentes;
- Comparar a evolução dos níveis séricos de interleucinas nestes grupos de pacientes nos três primeiros dias do tratamento dialítico;
- Comparar a alteração da sobrevida nos pacientes com leptospirose grave nos diferentes métodos dialíticos (SLED x SLEDf);
- Avaliar o perfil de interleucinas na leptospirose grave (síndrome de Weil);
- Comparar as diferenças entre os sobreviventes e não sobreviventes na leptospirose grave e as diferenças quanto à expressão das interleucinas.

### **3 MATERIAL E MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE PESQUISA**

Trata-se de um ensaio clínico aleatório, descritivo, prospectivo, com análise quantitativa, para comparar dois grupos que utilizaram estratégias diferentes de TSR (SLED/SLEDf).

#### **3.2 LOCAL DA PESQUISA**

O estudo foi realizado na UTI do IIER, um hospital terciário, de ensino, especializado no tratamento de doenças infectocontagiosas, sendo um centro de referência ao tratamento de leptospirose, localizado na cidade de São Paulo/SP, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012.

#### **3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

A população foi composta por todos os pacientes que foram admitidos na UTI, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, onde foram avaliados os internados com suspeita clínica de leptospirose, que necessitaram ser submetidos à TSR e necessidade de VM.

Foi utilizada para compor as variáveis de interesse, a base de dados da unidade em questão, através de um instrumento constituído para este fim (ANEXO I), acompanhamento da evolução e desfecho clínico destes pacientes.

Foi considerado como população-alvo o subconjunto dos doentes que permaneceram internados na UTI por tempo superior a 24 horas, e em virtude das complicações clínicas tiveram como condutas terapêuticas, a necessidade de serem entubados ou foram admitidos com este suporte, e necessidade de tratamento dialítico.

A amostra foi composta pelos pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram inclusos os pacientes com diagnóstico confirmado de leptospirose, admitidos na UTI do IIER, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Somente pacientes com leptospirose confirmada, clínica e laboratorialmente, que apresentaram IRA definida como Cr sérica  $\geq 2.0$  mg/dl, SDRA definida como a relação  $PO_2/fiO_2 \leq 200$  e necessidade de os pacientes estarem em tratamento com VM e TSR

### 3.5 ALEATORIZAÇÃO

Obedecendo a estes critérios de inclusão, foi composta uma amostragem probabilística aleatória simples. Após a admissão na UTI, os pacientes elegidos foram submetidos a uma das técnicas propostas de TSR, onde os pacientes admitidos nos dias pares receberam como tratamento, a modalidade SLED, e os pacientes admitidos nos dias ímpares receberam como tratamento a modalidade SLEDf.

Foram disponibilizadas três máquinas de proporção para realização da TRS, sendo somente uma capaz de realizar SLEDf. Nos casos de duas admissões no mesmo período, a escolha do tratamento foi feita pelos nefrologistas de acordo com a intenção de tratamento.

#### 3.5.1 Protocolo

O objetivo da pesquisa foi estudar dois métodos dialíticos muito utilizados para o tratamento da sepse (hemofiltração ou hemodiálise). A escolha de um método ou outro foi aleatorizado. Independente do método que foi utilizado, as diálises foram feitas diariamente e o mais precoce possível (baseado no nosso último estudo publicado no *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (CJASN), onde demonstramos um impacto significativo na mortalidade quando a terapia dialítica foi instituída diariamente).<sup>96</sup> A TRS foi feita da seguinte forma:

**Hemodiálise:** SLED (hemodiálise estendida), fluxo de sangue: 170-250ml/min., fluxo de banho: 300-500ml/min., durante 6-10h. Filtro: capilar com membrana polissulfona, 1.8m<sup>2</sup>. Era realizada diariamente.

**Hemodiafiltração:** SLEDf (hemodiafiltração estendida), solução de reposição 50ml/min., fluxo de sangue: 170-250ml/min. durante 6-10h, fluxo de banho: 300-500ml/min. Filtro: hemofiltro com membrana polissulfona, F80. Era realizada diariamente.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os pacientes com leptospirose admitidos na UTI que apresentavam somente uma ou nenhuma manifestação clínica das que foram propostas a serem estudadas: pacientes que não necessitaram de diálise e/ou não necessitaram de ventilação mecânica, pacientes que tiveram como o desfecho o óbito em menos de 24 horas da internação na UTI, e pacientes que não tiveram a confirmação sorológica para leptospirose.

### 3.7 DIAGNÓSTICOS DE LEPTOSPIROSE

#### **Sorológico:**

#### **a) ELISA IgM (presença de anticorpos específicos da classe IgM)**

O diagnóstico de leptospirose é confirmado pela presença dos anticorpos específicos da classe IgM, conforme os critérios adotados pelo Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, em amostras de sangue obtidas na admissão hospitalar. A identificação dos anticorpos IgM é realizada por método ELISA.

#### **b) Soroaglutinação microscópica (MAT).**

Leptospirose é definida de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS). O diagnóstico é feito através da conversão sorológica pela técnica

de microaglutinação, entre a fase aguda e a convalescença. Este teste é realizado utilizando-se 22 sorovares de *Leptospiras interrogans* mais prevalente em nosso meio.

### 3.8 DEFINIÇÃO DE IRA

A IRA em ambos os grupos foi definida quando a Cr sérica apresentasse valor igual ou maior que 2,0 mg/dl.

Foi considerado como recuperação da função renal dos pacientes quando não houvesse mais necessidade de TRS associado à presença de diurese maior que 1000 ml/24 horas.

### 3.9 DEFINIÇÃO DE SDRA

O critério usado para definição de SDRA seguiu as recomendações do III consenso de ventilação mecânica, caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida como relação  $PaO_2 / FIO_2 \leq 200$ .<sup>97</sup>

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IIER de acordo com a resolução 196/96 do CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde. (ANEXO II)

Todos os pacientes ou responsáveis foram informados sobre o estudo, e só foram incluídos após autorização através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### 3.11 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados através de um instrumento para este fim, no período proposto, sendo armazenados em um banco de dados para análise após o término do estudo.

Foram analisadas as seguintes variáveis clínicas e demográficas:

- Idade;
- Sexo;
- Dados de função renal: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, pH, bicarbonato, diurese nas primeiras 24 h.;
- Dados bioquímicos: transaminases (TGO e TGP), bilirrubinas totais e frações, CPK, hematócrito, plaquetas, leucócitos;
- Dosagens séricas de interleucinas: as amostras foram coletadas nos três primeiros dias de admissão, imediatamente ao início do tratamento dialítico. Foi separado o plasma das amostras e guardadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Estas amostras foram analisadas no Departamento de Imunologia no Instituto de Ciências Biológicas da USP, no laboratório do Prof. Dr. Niels Olsen Camara. As medidas foram feitas utilizando o sistema multiplex de detecção de citocinas. Foi avaliado o nível sérico das interleucinas antes do início da primeira hemodiálise e nos dois dias subsequentes, sempre antes do procedimento dialítico. Foi comparado entre os grupos a diferença das dosagens do segundo com o primeiro dia (delta 1), e do terceiro com o segundo dia (delta 2), de tal maneira que estes deltas possam ter números negativos, pois se a dosagem do paciente do segundo dia é menor que do primeiro dia, o delta será negativo; o mesmo para a diferença entre o terceiro e o segundo dia.

Foram também analisadas as seguintes variáveis de gravidade e evolução:

- Presença de lesão pulmonar ( $\text{pO}_2/\text{FiO}_2$ );
- Necessidade de VM e parâmetros utilizados;
- Índice de prognóstico APACHE II, SOFA;
- Necessidade de tratamento dialítico e método utilizado;
- Medidas de hemodinâmica: pressão arterial e necessidade ou não de drogas vasoativas;

- Balanço hídrico nos 3 primeiros dias de internação;
- Número de diálises;
- Tempo de recuperação da função renal. O tempo de recuperação foi considerado quando era suspensa a diálise, não havendo mais necessidade de o paciente ser submetido à nova sessão. Portanto, o tempo de IRA foi considerado os dias que o paciente ficou em tratamento dialítico;
- Tempo de ventilação mecânica;
- Tempo de internação na UTI;
- Tempo de internação hospitalar;
- Confirmação sorológica para leptospirose;
- Sobrevida.

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia (penicilina cristalina ou ceftriaxona).

### **3.12 Análise Estatística**

A análise dos dados das variáveis estudadas foi obtida através da distribuição absoluta e percentual para avaliação descritiva dos resultados. Para a análise estatística, os dados foram tabulados e conferidos em planilha Microsoft Office Excel<sup>®</sup> e para análise utilizou-se o programa SPSS 10.1<sup>®</sup> (SPSS Inc, Cary, NC), graphPRISM 6<sup>®</sup> e Minitab 16<sup>®</sup>.

Definimos para este trabalho um nível de significância (quanto admitimos errar nas conclusões estatísticas, ou seja, o erro estatístico que estamos cometendo nas análises) de 0,05 (5%). Lembramos também que todos os intervalos de confiança construídos ao longo do trabalho foram construídos com 95% de confiança estatística.

Utilizamos testes estatísticos paramétricos, pois os dados são quantitativos e contínuos. Além disso, temos uma amostragem superior a 30 sujeitos, o que pelo Teorema do Limite Central, garante que a distribuição tende a uma distribuição Normal. Desta forma, não houve a necessidade de testar a normalidade dos resíduos e utilizamos diretamente os testes paramétricos, pois estes são testes mais poderosos que os testes não paramétricos.

Comparamos os grupos SLED e SLEDf para a distribuição da frequência relativa (percentuais) das variáveis qualitativas, onde para isso utilizamos o teste de Igualdade de Duas Proporções.

Para a determinação da diferença entre os grupos, um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### 3.12.1 Teste do Poder da Amostra

Consideramos a precisão necessária para atingir nossos objetivos e equilibrar isto com o custo de amostragem da nossa população. Também queremos que a confiança nos resultados seja apropriada para a situação.

Esta certeza foi medida com o poder estatístico – a probabilidade de o teste detectar um efeito que realmente existe. Utilizamos a ferramenta de poder e tamanho de amostra do Minitab<sup>®</sup>, que nos ajudou a equilibrar estas questões que possam competir por seus recursos limitados.

## 4 RESULTADOS

Utilizando o poder de amostra do Minitab®, nós calculamos com base na variável Ureia as estatísticas descritivas de média, desvio padrão. Mostramos estes resultados na tabela abaixo. (TABELA 1).

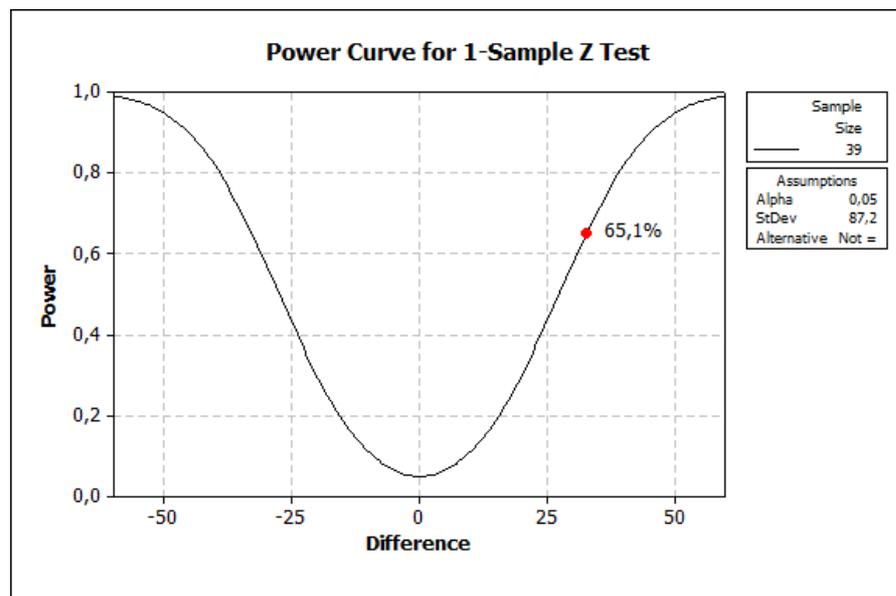
Tabela 1 - Descritiva para os testes e diferenças para poder da amostra

<b>Ureia</b>	
Média	189,2
D. Padrão	87,2
N	39,0
IC	27,4
Dif.	32,8

Fonte: Autor

A última descritiva que mostramos é a diferença (1,2 vezes o valor do intervalo de confiança com 95%) e com ela mais o desvio padrão, nós temos que a amostragem de 39 pacientes possui um poder de 65,1% (0,6513) (Gráfico 1). Consideramos este um poder bom.

Gráfico 1 - Poder da Amostra

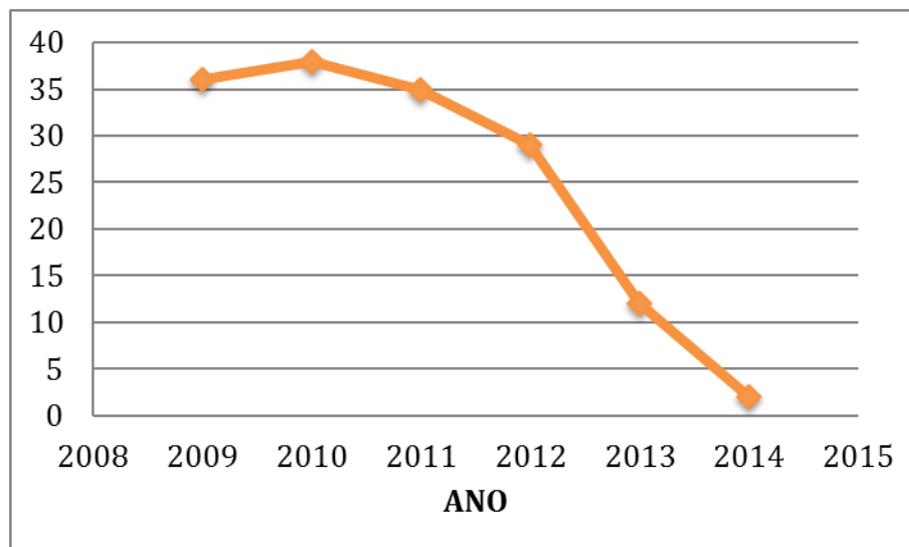


Fonte: Autor.

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

O total de pacientes com leptospirose grave admitidos na UTI do IIER no período do estudo foi de 138 pacientes. (Gráfico 2) A amostra de estudo foi constituída por 39 pacientes que apresentaram quadro de SDRA com necessidade de VM e foram submetidos à TSR. Todos os pacientes tiveram confirmação sorológica positiva para leptospirose.

Gráfico 2 - Incidência de pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2014



Fonte: Autor.

O grupo SLED foi composto por 19 (49%) pacientes, e o grupo SLEDf foi composto por 20 (51%) pacientes. Destes, os grupos tiveram três pacientes do sexo feminino, correspondendo respectivamente: SLED 5,2 % e SLEDf 10%. (TABELA 2).

Tabela 2 - Distribuição dos sexos entre os grupos, dos pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2012.

Sexo	SLED		SLEDf		P-valor
	N	%	N	%	
Feminino	2	10,5%	1	5,0%	0,517
Masculino	17	89,5%	19	95,0%	

Fonte: Autor.

#### 4.2.SOROVAR

A espécie identificada foi a *Leptospira interrogans*, tendo como predominância em ambos os grupos o sorovar *icterohaemorrhagiae*, encontrado em 32 pacientes (82%) e em 7 pacientes (18%) foram encontrados outros sorovares.

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Como pode-se ver, (TABELA 3), os dois grupos foram semelhantes, na admissão, nas características clínicas, demográficas, como também foram semelhantes na gravidade, mensurada por dois índices de prognósticos utilizados em UTI, o APACHE II e o SOFA.

Quanto à avaliação do tempo de permanência na UTI e no hospital, não houve diferença entre os grupos.

Tabela 3 - Características clínicas, demográficas, e gravidade dos pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2012

Grupos		Média	Mediana	D.Padrão	N	IC	P
Idade	SLED	39,2	33,0	17,7	19	8,0	0,787
	SLEDf	37,7	32,0	16,9	20	7,4	
Ureia mg/dl	SLED	196,1	198,0	79,8	19	35,9	0,634
	SLEDf	182,6	164,0	95,3	20	41,7	
Creat mg/dl	SLED	5,7	5,6	2,1	19	0,9	0,591
	SLEDf	5,3	5,1	2,1	20	0,9	
Na mEq/L	SLED	137,2	139,0	7,1	19	3,2	0,244
	SLEDf	139,7	138,5	5,7	20	2,5	
K mEq/L	SLED	3,9	3,8	0,6	19	0,3	0,250
	SLEDf	4,2	4,0	1,0	20	0,5	
CPK UI/ml	SLED	1.366	860	1.398	19	629	0,798
	SLEDf	1.505	875	1.916	20	840	
pH	SLED	7,3	7,3	0,2	19	0,1	0,237
	SLEDf	7,2	7,3	0,2	20	0,1	

Continua.

Tabela 3 - Características clínicas, demográficas, e gravidade dos pacientes admitidos com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 (conclusão)

Grupos		Média	Mediana	D.Padrão	N	IC	P
Bic mEq/L	SLED	18,2	19,0	4,6	19	2,1	0,255
	SLEDf	16,5	16,4	4,8	20	2,1	
Ca mmol/L	SLED	7,4	7,5	1,1	19	0,5	0,996
	SLEDf	7,4	7,4	1,1	20	0,5	
Mg mg/dl	SLED	2,6	2,4	0,8	19	0,4	0,093
	SLEDf	2,2	2,1	0,6	20	0,3	
Ht	SLED	28,8	30,8	6,6	19	3,0	0,202
	SLEDf	26,4	26,4	4,8	20	2,1	
Leucócitos	SLED	19.800	17.600	9.950	19	4.474	0,842
	SLEDf	19.005	15.800	14.235	20	6.238	
Plaquetas	SLED	72.474	55.000	86.169	19	38.746	0,266
	SLEDf	48.211	41.000	36.429	19	16.380	
TGO U/L	SLED	105,4	87,0	78,2	19	35,2	0,061
	SLEDf	213,7	118,0	231,7	20	101,6	
TGP U/L	SLED	92,5	81,0	51,0	19	22,9	0,568
	SLEDf	106,0	72,5	89,5	20	39,2	
BT mg/dl	SLED	15,9	14,0	12,2	19	5,5	0,214
	SLEDf	11,6	9,4	8,7	20	3,8	
BD mg/dl	SLED	19,1	10,0	24,5	19	11,0	0,037
	SLEDf	7,0	6,4	5,2	20	2,3	
APACHEII	SLED	34,9	34,0	4,3	19	1,9	0,423
	SLEDf	36,1	35,5	4,6	20	2,0	
SOFA	SLED	18,6	20,0	3,4	19	1,5	0,813
	SLEDf	18,8	18,5	2,4	20	1,1	
Tempo UTI em dias	SLED	17,4	16,0	10,9	19	4,9	0,141
	SLEDf	23,9	21,5	15,3	20	6,7	
Tempo Hosp em dias	SLED	23,9	23,0	13,3	19	6,0	0,091
	SLEDf	34,1	27,5	22,0	20	9,6	
Óbito em dias	SLED	3,0	2,0	2,6	3	3,0	0,275
	SLEDf	8,3	6,0	6,8	3	7,7	

Os valores são dados em Média, Mediana, Desvio Padrão; N: número de pacientes; IC: intervalo de confiança.

#### 4.4 FUNÇÃO RENAL

A função renal foi acompanhada, com as medidas bioquímicas e a monitorização do débito urinário. Foi mensurado o tempo do início da TRS após admissão na UTI, foram quantificados os números de sessões de hemodiálise necessárias e os balanços hídricos dos três primeiros dias. A recuperação da função renal foi considerada quando não houve mais necessidade de o paciente ser submetido à nova sessão de hemodiálise. (TABELA 4)

Tabela 4 - Dados da função e de recuperação renal dos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.

<b>Grupos</b>		<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.Padrão</b>	<b>N</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>	
Diurese ml	SLED	624	750	626	19	282	0,762	
	SLEDf	543	100	989	20	434		
T.Início da HD em minutos	SLED	7,2	5,0	5,4	19	2,4	0,095	
	SLEDf	11,6	7,0	9,7	20	4,3		
Número Sessões	SLED	8,9	8,0	5,0	19	2,2	0,126	
	SLEDf	12,0	12,5	7,2	20	3,1		
T. Rec. da FR em dias	SLED	9,5	9,0	4,5	15	2,3	0,108	
	SLEDf	12,9	14,0	6,9	17	3,3		
BH	Tempo 1	SLED	1.847	2.000	1.568	19	705	0,668
		SLEDf	2.074	2.000	1.697	20	744	
	Tempo 2	SLED	1.532	1.350	1.191	18	550	0,423
		SLEDf	1.190	1.200	1.383	20	606	
	Tempo 3	SLED	1.238	650	1.368	17	650	0,614
		SLEDf	971	1.465	1.761	20	772	
HEM	Tempo 1	SLED	76,8	74,0	15,3	19	6,9	0,882
		SLEDf	76,2	75,5	11,3	20	4,9	
	Tempo 2	SLED	76,8	76,0	16,8	19	7,6	0,369
		SLEDf	71,8	73,0	17,7	20	7,8	
	Tempo 3	SLED	83,9	82,0	13,7	17	6,5	0,637
		SLEDf	82,2	82,0	7,5	19	3,4	

Continua.

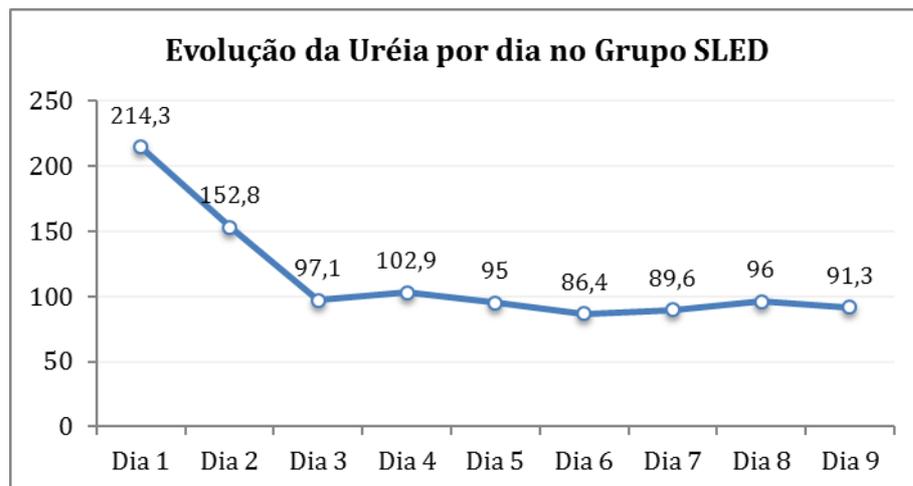
Tabela 4 - Dados da função e de recuperação renal dos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (conclusão)

Grupos		Média	Mediana	D.Padrão	N	IC	P
BHHD	Tempo 1	SLED	-386	-200	920	19	414
		SLEDf	100	50	1.026	19	461
	Tempo 2	SLED	-567	-630	1.296	18	599
		SLEDf	-13	100	1.160	19	521
	Tempo 3	SLED	-324	-200	1.428	17	679
		SLEDf	49	210	1.536	16	753

Diur: diurese do primeiro dia da admissão; BH: balanço hídrico; T. Rec: tempo de recuperação. Os valores são dados em Média, Mediana e Desvio Padrão.

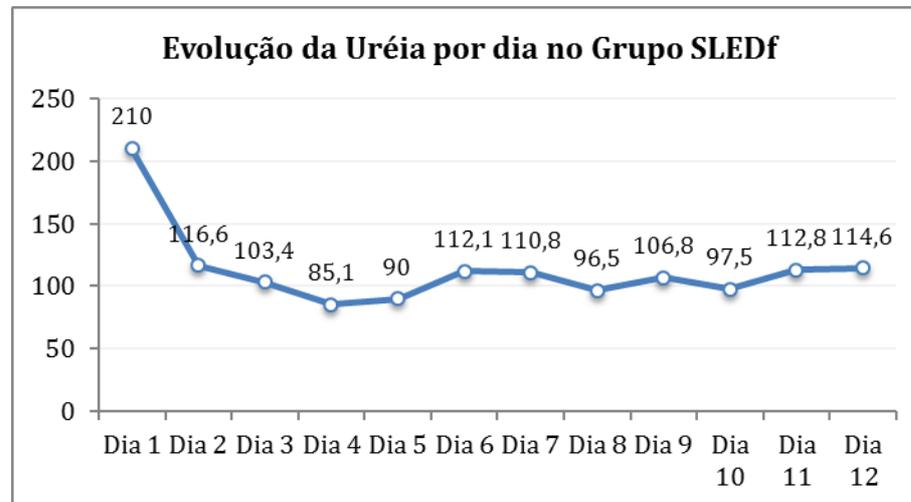
Acompanhamos também nos dois grupos a evolução da ureia diária enquanto os pacientes estavam em TSR. (GRÁFICO 3)

Gráfico 3 - Evolução da ureia diária nos pacientes com leptospirose grave (SLED) no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.



Fonte: Autor.

Gráfico 4 - Evolução da ureia diária nos pacientes leptospirose grave (SLEDf) no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR



Fonte: Autor.

#### 4.5 FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E DE VM

A função e comprometimento respiratório foram demonstrados de acordo com a relação  $PaO_2/FiO_2$  (médias das primeiras 24 horas da admissão). Os parâmetros respiratórios apresentados são as médias do primeiro dia da admissão. Nesta tabela, apresentamos também o tempo médio de ventilação mecânica dos dois grupos. (TABELA 5)

Tabela 5 - Dados da função respiratória e tempo de VM dos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.

Grupos		Média	Mediana	D.Padrão	N	IC	P
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	SLED	144,1	150,0	41,6	19	18,7	0,301
	SLEDf	129,7	133,0	44,0	20	19,3	
PEEP	SLED	12,3	12,0	1,9	19	0,8	0,411
	SLEDf	11,8	12,0	2,0	20	0,9	
Pinsp	SLED	28,9	30,0	6,4	19	2,9	0,447
	SLEDf	30,1	30,0	2,0	20	0,9	
VM	SLED	8,9	9,0	4,5	19	2,0	0,405
	SLEDf	10,3	9,5	5,5	20	2,4	

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Relação entre o PO<sub>2</sub> arterial sobre a Fração de O<sub>2</sub> ofertado na VM, PEEP: pressão positiva no final da expiração, Pinsp: Pico de pressão alcançada na inspiração (dados do primeiro dia). Tempo de VM: tempo que o paciente permaneceu sob ventilação mecânica. Os valores são dados em Média, Mediana, Desvio Padrão. N: número de pacientes e IC: intervalo de confiança.

#### 4.6 HEMODINÂMICA

Tabela 6 - Uso de DVA nos três primeiros dias nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR.

	SLED	SLEDf	P
DVA 1º dia	17 (89%)	20 (100%)	0.133
DVA 2º dia	18 (94,7%)	19 (95%)	0.325
DVA 3º dia	18 (94,7%)	19 (95%)	0.316

DVA: droga vasoativa. Os valores são dados em Média e erro padrão.

A instabilidade hemodinâmica estava presente praticamente em todos os pacientes na admissão, observado pelo uso norepinefrina superior a 0.5 µg/kg/min, não havendo diferenças significativas entre os grupos. (TABELA 6). Comparamos a pressão arterial média (PAM) aferida durante cada sessão de diálise, nas três primeiras sessões (TABELA 7). Em todas as diálises estudadas não houve diferença estatística na PAM durante a TSR, entre os dois grupos.

Tabela 7 - Medidas da PAM durante as três primeiras sessões de TSR, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012

Grupos		Média	Mediana	D.Padrão	N	IC	P	
Hemod.	PAM 1 dia	SLED	76,8	74,0	15,3	19	6,9	0,882
		SLEDf	76,2	75,5	11,3	20	4,9	
	PAM 2 dia	SLED	76,8	76,0	16,8	19	7,6	0,369
		SLEDf	71,8	73,0	17,7	20	7,8	
	PAM 3 dia	SLED	83,9	82,0	13,7	17	6,5	0,637
		SLEDf	82,2	82,0	7,5	19	3,4	

PAM: pressão arterial média. Os valores são dados em Média e erro padrão.

Importante ressaltar que não computamos a variação da quantidade de noradrenalina durante o procedimento. Portanto, não sabemos se houve grandes diferenças entre a quantidade e a variação da noradrenalina entre os dois métodos.

Não houve diferença estatística na letalidade entre os grupos estudados, que foi de 16,6% no grupo SLED, e de 19% no grupo SLEDf. (GRÁFICO 5). A letalidade geral foi 17,8%.

#### 4.7 CARACTERÍSTICAS DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

Agrupamos os pacientes sobreviventes e não sobreviventes independentemente do método de diálise que utilizaram. Apresentamos a seguir, os parâmetros que foram observados entre estes grupos. (TABELA 8)

Tabela 8 - Avaliação dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR

	<b>Óbito</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>N</b>	<b>IC</b>	<b>P-valor</b>
Idade	Não	35,0	14,7	33	5,0	0,003
	Óbito	56,8	18,7	6	15,0	
ureia	Não	172,4	79,6	33	27,2	0,003
	Óbito	281,5	71,6	6	57,3	
Creat	Não	5,2	2,0	33	0,7	0,051
	Óbito	7,0	1,7	6	1,4	
Na	Não	137,9	5,4	33	1,8	0,215
	Óbito	141,5	11,0	6	8,8	
K	Não	4,0	0,8	33	0,3	0,165
	Óbito	4,5	1,0	6	0,8	
CPK	Não	1568,4	1759,0	33	600,1	0,253
	Óbito	714,8	693,9	6	555,3	
pH	Não	7,3	0,1	33	0,0	0,108
	Óbito	7,2	0,4	6	0,3	
bic	Não	17,6	5,0	33	1,7	0,379
	Óbito	15,8	2,4	6	1,9	
Ca	Não	7,4	1,1	33	0,4	0,399
	Óbito	7,8	0,7	6	0,6	
Mg	Não	2,3	0,7	33	0,2	0,288
	Óbito	2,7	0,8	6	0,6	
Ht	Não	27,8	6,1	33	2,1	0,543
	Óbito	26,3	3,8	6	3,0	

Continua.

Tabela 8 - Avaliação dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (continua)

<b>Óbito</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>N</b>	<b>IC</b>	<b>P-valor</b>	<b>Óbito</b>
Leuc	Não	19.461	12.840	33	4.381	0,936
	Óbito	19.017	8.500	6	6.801	
plaquetas	Não	64.500	71.028	32	24.609	0,380
	Óbito	38.167	25.436	6	20.352	
TGO	Não	149,8	166,2	33	56,7	0,376
	Óbito	222,0	258,3	6	206,7	
TGP	Não	99,9	77,7	33	26,5	0,926
	Óbito	96,8	39,8	6	31,9	
BT	Não	13,2	11,3	33	3,9	0,490
	Óbito	16,6	5,9	6	4,7	
BD	Não	10,2	14,5	33	5,0	0,033
	Óbito	27,4	30,2	6	24,2	
Diurese	Não	658	871	33	297	0,180
	Óbito	165	188	6	150	
Needletimeemhoras	Não	9,1	6,9	33	2,4	0,505
	Óbito	11,5	13,6	6	10,9	
NúmeroSessões	Não	11,5	6,0	33	2,1	0,018
	Óbito	5,0	5,1	6	4,1	
BH	Não	1.824	1.674	33	571	0,213
	Óbito	2.727	1.065	6	852	
HEM	Não	77,1	12,6	33	4,3	0,530
	Óbito	73,3	17,3	6	13,8	
BHHD	Não	-199	951	32	329	0,425
	Óbito	158	1.246	6	997	
APACHE	Não	34,6	3,7	33	1,3	0,002
	Óbito	40,3	5,5	6	4,4	
SOFA	Não	18,2	2,8	33	1,0	0,012
	Óbito	21,3	1,6	6	1,3	
pO2/fiO2	Não	143,3	38,1	33	13,0	0,023
	Óbito	100,7	53,3	6	42,6	

Continua.

Tabela 8 - Avaliação dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (continuação)

<b>Óbito</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>N</b>	<b>IC</b>	<b>P-valor</b>	<b>Óbito</b>
PEEP	Não	11,8	1,8	33	0,6	0,106
	Óbito	13,2	2,1	6	1,7	
Pinsp	Não	29,1	4,9	33	1,7	0,193
	Óbito	31,8	1,8	6	1,5	
TempoUTlemdias	Não	23,5	12,8	33	4,4	0,002
	Óbito	5,7	5,5	6	4,4	
TempoHospemdias	Não	33,4	17,1	33	5,8	0,000
	Óbito	5,7	5,5	6	4,4	
VM	Não	10,4	4,6	33	1,6	0,032
	Óbito	5,7	5,5	6	4,4	
IL-5	Não	6,0	19,8	24	7,9	0,725
	Óbito	1,9	2,6	3	3,0	
IL-7	Não	1,9	2,0	24	0,8	0,194
	Óbito	0,3	0,2	3	0,2	
IL-8	Não	178,9	228,2	24	91,3	0,287
	Óbito	32,9	6,0	3	6,8	
Eotaxin	Não	10,1	11,8	24	4,7	0,378
	Óbito	3,8	6,6	3	7,5	
G-CSF	Não	87,0	173,2	21	74,1	0,448
	Óbito	8,2	5,4	3	6,1	
IFN-g	Não	104,3	311,0	24	124,4	0,587
	Óbito	3,7	4,5	3	5,1	
IP-10	Não	527	327	23	134	0,199
	Óbito	879	1.044	3	1.182	
MCP-1	Não	178,1	272,9	23	111,5	0,389
	Óbito	37,4	19,7	3	22,3	
PDGF-bb	Não	132,2	111,3	23	45,5	0,151
	Óbito	35,0	27,3	3	30,9	
MIP-1b	Não	21,2	23,5	24	9,4	0,921
	Óbito	19,8	21,3	3	24,1	

Continua.

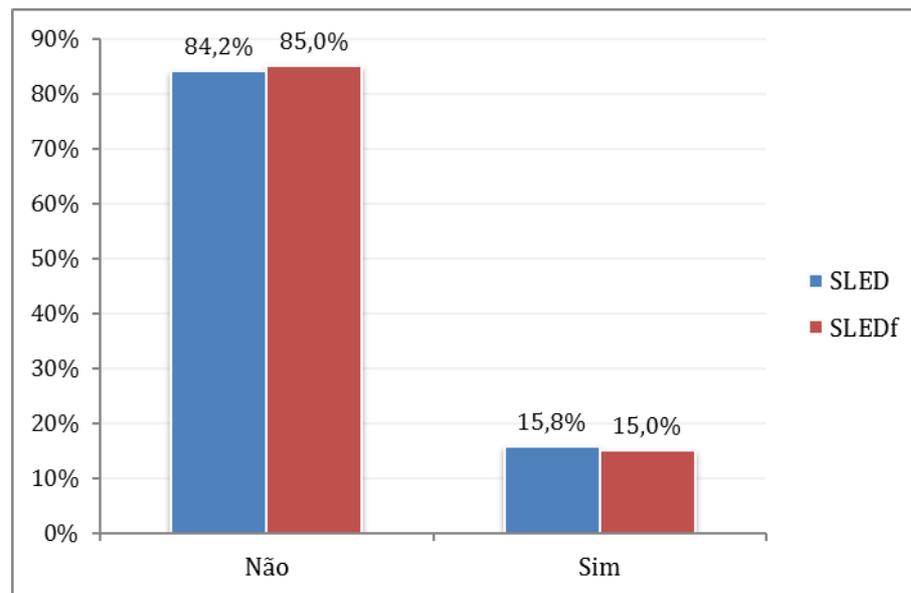
Tabela 8 - Avaliação dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (conclusão)

Óbito	Média	Desvio Padrão	N	IC	P-valor	Óbito
RANTES	Não	119,0	68,4	23	27,9	0,796
	Óbito	107,5	100,0	3	113,1	
TNF-a	Não	12,3	36,2	24	14,5	0,568
	Óbito	0,0	0,0	3	- x -	
VEGF	Não	23,1	23,9	24	9,6	0,403
	Óbito	11,1	8,7	3	9,8	

Fonte: Autor.

#### 4.8 LETALIDADE

Gráfico 5 - Letalidade entre os grupos SLED e SLEDf, no período de 2009 a 2012



Fonte: Autor.

Realizamos a análise de Curva ROC para determinar o melhor ponto de cortes destas variáveis quantitativas na estimação do óbito com certa sensibilidade e especificidade. (TABELA 9).

Tabela 9 - Análise de Curva ROC dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR

<b>Variável</b>	<b>P-valor</b>	<b>Ponto Corte</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
Idade	0,010	55,0	66,7%	90,9%
ureia	0,006	204,5	100,0%	69,7%
Creat	0,027	5,2	100,0%	57,6%
Na	0,243			
K	0,073			
CPK	0,111			
pH	0,785			
bic	0,259			
Ca	0,392			
Mg	0,186			
Ht	0,312			
Leuc	0,938			
Plaquetas	0,307			
TGO	0,220			
TGP	0,414			
BT	0,134			
BD	0,073			
Diurese	0,199			
Tempo de início	0,984			
Número sessões	0,012			
BH	0,115			
HEM	0,471			
BHHD	0,779			
Apache	0,020	39,5	66,7%	87,9%
Sofa	0,007	20,5	66,7%	84,8%
pO2/fiO2	0,037			
PEEP	0,139			
insp	0,024	31,0	66,7%	84,8%
TempoUTlemdias	0,001			
TempoHospemdias	0,247			

Continua.

Tabela 9 - Análise de Curva ROC dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (conclusão)

<b>Variável</b>	<b>P-valor</b>	<b>Ponto Corte</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
VM	0,024			
IL-5	0,464			
IL-7	0,114			
IL-8	0,123			
Eotaxin	0,247			
G-CSF	0,275			
IFN-g	0,105			
IP-10	0,841			
MCP-1	0,160			
PDGF-bb	0,100			
MIP-1b	1,000			
RANTES	0,446			
TNF-a	0,247			
VEGF	0,355			

Fonte: Autor.

#### 4.9 MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Os mediadores inflamatórios foram analisados através da dosagem das interleucinas (TABELA 10).

#### 4.10 CARACTERÍSTICAS DA EVOLUÇÃO DAS INTERLEUCINAS E QUIMIOCINAS

A seguir, apresentamos os valores dos deltas das interleucinas e quimiocinas, consideramos como delta 1 a diferença entre o segundo dia e o primeiro, e delta 2 consideramos as diferenças entre o terceiro dia e o segundo dia. (TABELA 10).

Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
IL-1b	Tempo 1	SLED	7,2	0,6	21,0	10	13,0	0,607	
		SLEDf	3,8	0,5	12,5	15	6,3		
	Tempo 2	SLED	1,7	0,6	2,3	5	2,0	0,557	
		SLEDf	10,3	0,2	31,2	11	18,4		
	Tempo 3	SLED	0,8	0,8	0,4	2	0,5	0,539	
		SLEDf	35,1	1,5	68,1	4	66,7		
	Delta 0-24	SLED	-1,4	-0,9	1,9	5	1,6	0,390	
		SLEDf	5,4	0,1	16,6	11	9,8		
	Delta 24-48	SLED	0,5	0,5	0,0	2	0,0	0,642	
		SLEDf	7,0	-0,2	17,5	4	17,1		
	IL-5	Tempo 1	SLED	3,1	0,8	4,5	10	2,8	0,609
			SLEDf	7,0	0,9	23,4	17	11,1	
Tempo 2		SLED	4,1	1,8	6,3	6	5,0	0,288	
		SLEDf	2,2	1,8	1,9	14	1,0		
Tempo 3		SLED	3,3	3,3	0,7	2	1,0	0,824	
		SLEDf	3,5	3,8	1,4	4	1,4		
Delta 0-24		SLED	-0,6	0,5	6,0	6	4,8	0,378	
		SLEDf	1,0	0,2	2,0	14	1,0		
Delta 24-48		SLED	1,5	1,5	0,5	2	0,6	0,509	
		SLEDf	1,0	0,8	0,8	4	0,8		
IL-6		Tempo 1	SLED	151,2	22,1	400,8	10	248,4	0,633
			SLEDf	218,8	101,9	267,9	13	145,7	
	Tempo 2	SLED	25,6	13,3	41,8	6	33,5	0,435	
		SLEDf	64,8	20,8	112,8	9	73,7		
	Tempo 3	SLED	210,8	210,8	241,6	2	334,9	0,139	
		SLEDf	12,2	27,3	34,3	4	33,6		
	Delta 0-24	SLED	-228,6	-12,6	588,0	5	515,4	0,598	
		SLEDf	-98,7	-4,9	281,7	8	195,2		
	Delta 24-48	SLED	155,2	155,2	164,8	2	228,4	0,178	
		SLEDf	-123,9	-37,4	179,4	3	203,0		

Continua.

Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (continuação)

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
IL-7	Tempo 1	SLED	1,2	1,2	1,1	10	0,7	0,325	
		SLEDf	2,0	1,2	2,4	17	1,1		
	Tempo 2	SLED	2,4	1,1	3,8	6	3,0	0,367	
		SLEDf	1,3	0,9	1,4	14	0,7		
	Tempo 3	SLED	0,9	0,9	0,1	2	0,1	0,434	
		SLEDf	2,1	2,2	1,8	3	2,0		
	Delta 0-24	SLED	2,1	1,5	2,7	7	2,0	0,021	
		SLEDf	-0,9	-0,1	2,5	14	1,3		
	Delta 24-48	SLED	0,3	0,2	1,0	4	0,9	0,098	
		SLEDf	-1,4	-1,3	1,3	3	1,4		
	IL-8	Tempo 1	SLED	185,4	85,5	253,9	10	157,4	0,688
			SLEDf	149,3	63,8	204,0	17	97,0	
Tempo 2		SLED	112,2	70,9	123,1	6	98,5	0,384	
		SLEDf	70,3	43,9	67,7	14	35,5		
Tempo 3		SLED	245,2	245,2	210,4	2	291,6	0,176	
		SLEDf	48,7	48,9	13,4	3	15,1		
Delta 0-24		SLED	-181,9	-57,0	236,9	5	207,7	0,634	
		SLEDf	-126,9	-39,2	203,0	12	114,8		
Delta 24-48		SLED	176,8	176,8	205,9	2	285,3	0,381	
		SLEDf	13,7	13,7	21,6	2	29,9		
IL-10		Tempo 1	SLED	93,5	16,5	222,4	9	145,3	0,713
			SLEDf	136,4	11,0	271,1	10	168,1	
	Tempo 2	SLED	6,4	7,1	1,5	3	1,7	0,404	
		SLEDf	56,3	4,3	96,1	9	62,8		
	Tempo 3	SLED	7,3	7,3	- x -	1	- x -	0,652	
		SLEDf	114,1	18,7	176,3	3	199,5		
	Delta 0-24	SLED	1,0	1,4	4,6	3	5,2	0,811	
		SLEDf	-16,5	-4,8	118,7	8	82,2		
	Delta 24-48	SLED	2,6	2,6	- x -	1	- x -	0,678	
		SLEDf	-7,4	0,0	20,3	5	17,8		

Continua.

Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
IL-15	Tempo 1	SLED	11,6	8,0	12,5	10	7,7	0,484	
		SLEDf	25,8	7,6	61,6	12	34,9		
	Tempo 2	SLED	7,5	7,6	7,2	6	5,7	0,393	
		SLEDf	44,9	10,3	102,4	10	63,5		
	Tempo 3	SLED	5,4	5,4	1,5	2	2,1	0,549	
		SLEDf	86,5	10,2	165,3	4	162,0		
	Delta 0-24	SLED	5,7	4,9	5,6	9	3,7	0,299	
		SLEDf	18,6	6,3	35,6	10	22,1		
	Delta 24-48	SLED	4,7	4,3	0,7	3	0,8	0,271	
		SLEDf	-10,2	-2,3	20,4	4	20,0		
	IL-17	Tempo 1	SLED	5,2	4,5	3,8	9	2,5	0,998
			SLEDf	5,2	4,1	3,4	16	1,7	
Tempo 2		SLED	3,6	3,6	2,2	6	1,8	0,820	
		SLEDf	3,9	3,3	3,4	12	1,9		
Tempo 3		SLED	2,9	2,9	4,1	2	5,6	0,290	
		SLEDf	7,1	6,0	4,0	4	3,9		
Delta 0-24		SLED	1,6	1,1	4,0	6	3,2	0,055	
		SLEDf	-1,7	-2,4	3,6	12	2,0		
Delta 24-48		SLED	4,6	4,6	1,6	2	2,2	0,104	
		SLEDf	0,8	1,6	2,2	4	2,2		
Eotaxin		Tempo 1	SLED	11,1	8,4	12,6	10	7,8	0,570
			SLEDf	8,4	6,2	10,9	17	5,2	
	Tempo 2	SLED	7,0	3,3	8,6	6	6,9	0,606	
		SLEDf	10,4	4,5	15,0	13	8,2		
	Tempo 3	SLED	5,1	5,1	3,1	2	4,3	0,693	
		SLEDf	7,9	5,7	8,7	4	8,5		
	Delta 0-24	SLED	0,5	1,4	8,4	6	6,8	0,612	
		SLEDf	3,6	0,0	13,3	13	7,2		
	Delta 24-48	SLED	3,7	3,7	1,2	2	1,6	0,428	
		SLEDf	-8,3	-0,3	18,0	4	17,7		

Continua.

Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
G-CSF	Tempo 1	SLED	34,6	21,4	56,0	9	36,6	0,335	
		SLEDf	102,7	12,6	201,0	15	101,7		
	Tempo 2	SLED	25,9	25,6	13,1	6	10,5	0,532	
		SLEDf	74,6	16,0	183,4	12	103,8		
	Tempo 3	SLED	21,0	21,0	15,9	2	22,0	0,754	
		SLEDf	31,3	15,3	38,5	3	43,5		
	Delta 0-24	SLED	-16,3	-2,1	62,6	6	50,1	0,600	
		SLEDf	-50,9	-0,8	150,4	12	85,1		
	Delta 24-48	SLED	7,0	7,0	4,0	2	5,5	0,206	
		SLEDf	-21,5	-21,5	21,5	2	29,7		
	IFN-g	Tempo 1	SLED	162,8	11,1	439,2	10	272,2	0,356
			SLEDf	52,2	9,1	165,6	17	78,7	
Tempo 2		SLED	72,8	20,9	130,2	5	114,1	0,954	
		SLEDf	79,7	7,1	252,6	14	132,3		
Tempo 3		SLED	18,8	18,8	- x -	1	- x -	0,683	
		SLEDf	268,9	30,1	496,6	4	486,6		
Delta 0-24		SLED	33,3	3,0	77,9	5	68,3	0,752	
		SLEDf	21,1	0,6	71,0	14	37,2		
Delta 24-48		SLED	6,0	6,0	6,6	2	9,1	0,963	
		SLEDf	4,8	0,1	34,4	5	30,1		
IP-10		Tempo 1	SLED	720,2	420,2	647,3	9	422,9	0,205
			SLEDf	486,4	381,8	272,7	17	129,7	
	Tempo 2	SLED	489,8	444,5	208,2	6	166,6	0,599	
		SLEDf	418,4	389,3	294,9	14	154,5		
	Tempo 3	SLED	617,1	617,1	200,0	2	277,2	0,860	
		SLEDf	559,8	445,5	388,4	4	380,6		
	Delta 0-24	SLED	-3,5	93,4	259,0	6	207,2	0,518	
		SLEDf	-105,9	-25,3	338,4	14	177,3		
	Delta 24-48	SLED	154,7	154,7	313,4	2	434,4	0,638	
		SLEDf	304,8	191,3	316,6	3	358,2		

Continua.

Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (continuação)

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
MCP-1	Tempo 1	SLED	81,3	75,3	62,1	9	40,6	0,259	
		SLEDf	204,5	68,4	313,4	17	149,0		
	Tempo 2	SLED	70,4	53,4	57,5	6	46,0	0,811	
		SLEDf	79,5	46,6	83,1	14	43,5		
	Tempo 3	SLED	68,9	68,9	15,0	2	20,7	0,278	
		SLEDf	138,4	127,2	73,5	4	72,0		
	Delta 0-24	SLED	-6,1	6,9	61,3	6	49,1	0,425	
		SLEDf	-116,2	-19,8	322,7	14	169,0		
	Delta 24-48	SLED	26,4	26,4	5,2	2	7,2	0,018	
		SLEDf	-3,6	-4,0	7,7	3	8,7		
	PDGF-bb	Tempo 1	SLED	104,7	102,3	84,5	10	52,4	0,558
			SLEDf	131,2	77,8	124,0	16	60,8	
Tempo 2		SLED	154,1	61,6	255,0	6	204,0	0,939	
		SLEDf	146,7	83,5	162,9	13	88,6		
Tempo 3		SLED	59,9	59,9	51,1	2	70,9	0,277	
		SLEDf	220,1	184,6	158,4	3	179,2		
Delta 0-24		SLED	38,9	-23,7	253,1	7	187,5	0,775	
		SLEDf	11,9	4,1	164,3	13	89,3		
Delta 24-48		SLED	68,6	68,6	32,1	2	44,5	0,753	
		SLEDf	47,3	47,3	77,1	2	106,9		
MIP-1b		Tempo 1	SLED	28,4	17,7	34,6	10	21,4	0,207
			SLEDf	16,8	16,5	11,2	17	5,3	
	Tempo 2	SLED	13,4	12,1	7,7	6	6,2	0,414	
		SLEDf	19,5	12,6	17,1	14	8,9		
	Tempo 3	SLED	18,7	18,7	10,1	2	14,0	0,507	
		SLEDf	27,2	27,0	14,5	4	14,2		
	Delta 0-24	SLED	-5,9	-2,4	11,5	4	11,3	0,160	
		SLEDf	5,5	5,7	13,8	12	7,8		
	Delta 24-48	SLED	10,6	10,6	12,6	2	17,4	0,459	
		SLEDf	-1,3	1,6	18,1	4	17,7		

Continua.

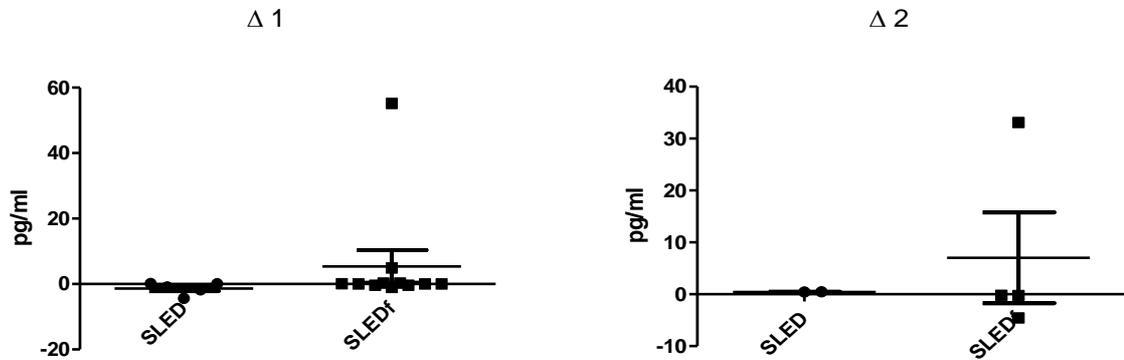
Tabela 10 - Interleucinas dos três primeiros dias, nos pacientes com leptospirose grave no período de 2009 a 2012 submetidos à TSR (conclusão)

Interleucinas		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor		
RANTES	Tempo 1	SLED	148,6	124,1	95,6	10	59,3	0,075	
		SLEDf	98,3	90,0	41,1	16	20,1		
	Tempo 2	SLED	86,4	74,6	56,2	6	45,0	0,494	
		SLEDf	121,0	84,6	113,1	12	64,0		
	Tempo 3	SLED	84,8	84,8	17,4	2	24,1	0,710	
		SLEDf	95,9	95,9	32,5	2	45,0		
	Delta 0-24	SLED	-9,4	-14,0	61,2	6	49,0	0,583	
		SLEDf	21,2	3,8	125,0	12	70,8		
	Delta 24-48	SLED	31,8	31,8	55,9	2	77,4	0,664	
		SLEDf	7,6	7,6	38,3	2	53,1		
	TNF-a	Tempo 1	SLED	8,4	0,0	17,0	10	10,6	0,774
			SLEDf	12,4	0,0	41,7	17	19,8	
Tempo 2		SLED	4,7	0,0	7,2	6	5,8	0,518	
		SLEDf	22,0	0,0	63,0	14	33,0		
Tempo 3		SLED	- x -	- x -	- x -	0	- x -	- x -	
		SLEDf	141,1	141,1	188,9	2	261,8		
Delta 0-24		SLED	-0,2	0,0	7,4	6	6,0	0,415	
		SLEDf	6,9	0,0	19,8	14	10,4		
Delta 24-48		SLED	- x -	- x -	- x -	0	- x -	- x -	
		SLEDf	2,0	6,1	34,2	4	33,5		
VEGF		Tempo 1	SLED	20,5	14,7	16,4	10	10,2	0,833
			SLEDf	22,5	12,2	26,5	17	12,6	
	Tempo 2	SLED	19,9	13,1	19,2	6	15,4	0,545	
		SLEDf	27,7	21,7	28,3	14	14,8		
	Tempo 3	SLED	23,6	23,6	3,5	2	4,9	0,399	
		SLEDf	68,6	72,1	63,6	4	62,3		
	Delta 0-24	SLED	-1,2	-1,2	15,7	5	13,7	0,692	
		SLEDf	-8,1	4,4	36,1	11	21,3		
	Delta 24-48	SLED	14,8	14,8	11,7	2	16,2	0,756	
		SLEDf	6,2	0,0	34,5	5	30,2		

Fonte: Autor.

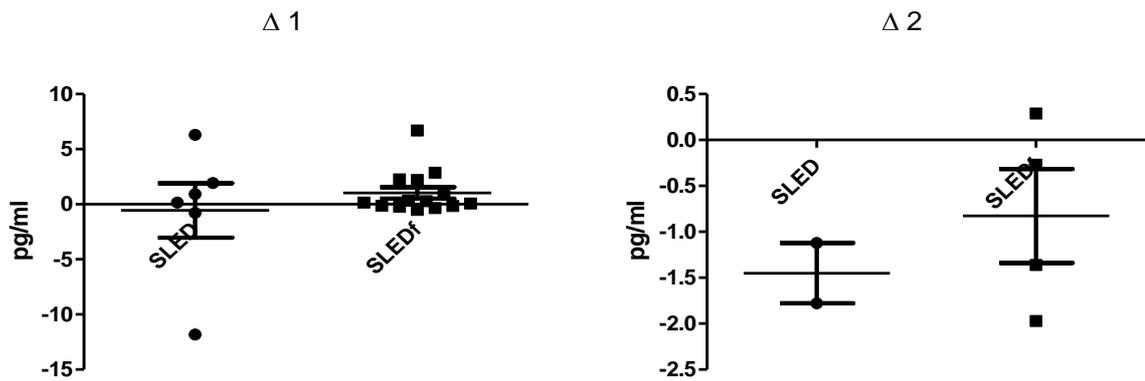
#### 4.10.1 Citocinas

Gráfico 6 - Interleucina 1b, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



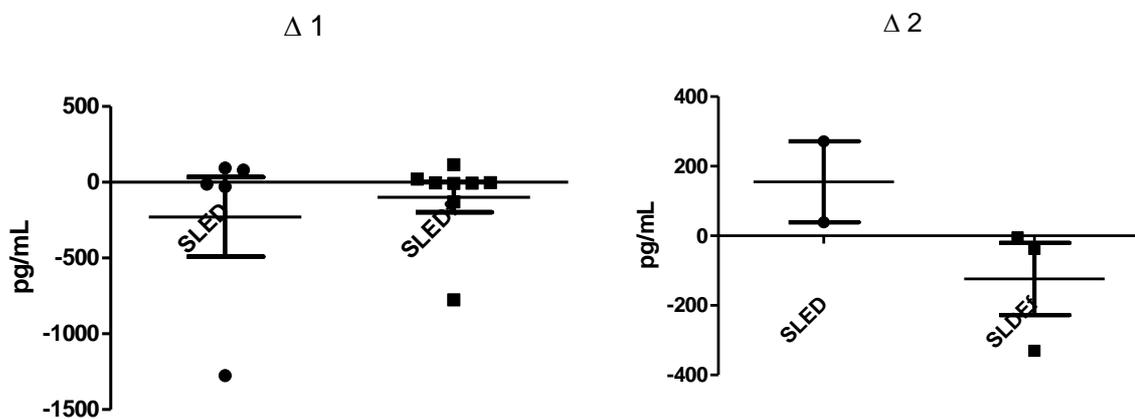
Fonte: Autor.

Gráfico 7 - Interleucina 5, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).



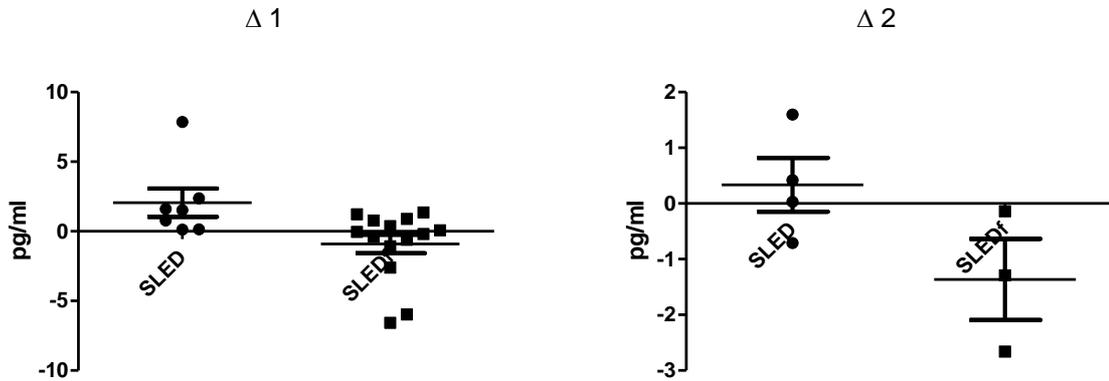
Fonte: Autor.

Gráfico 8 - Interleucina 6, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



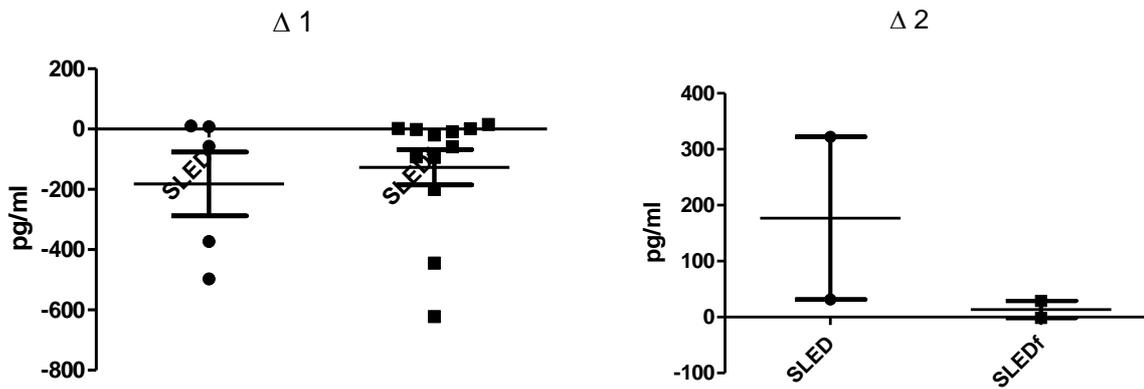
Fonte: Autor.

Gráfico 9 - Interleucina 7, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



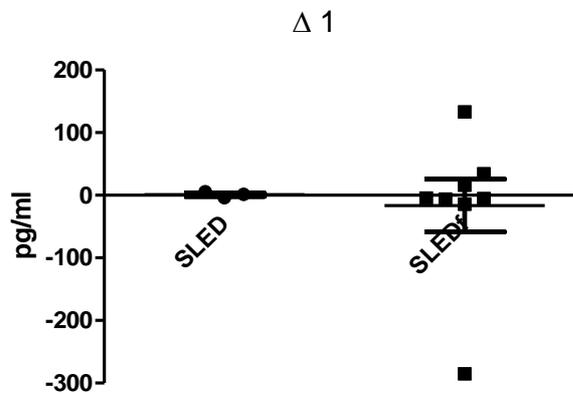
Fonte: Autor.

Gráfico 10 - Interleucina 8, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



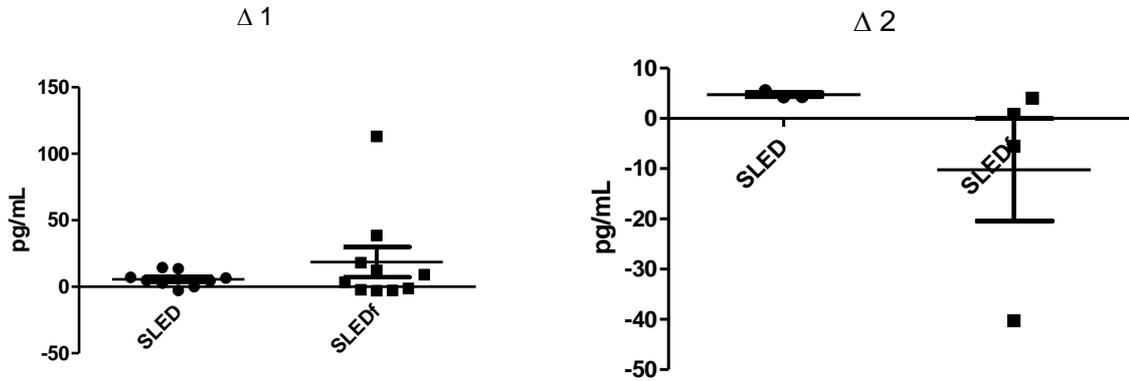
Fonte: Autor.

Gráfico 11 - Interleucina 10, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1)



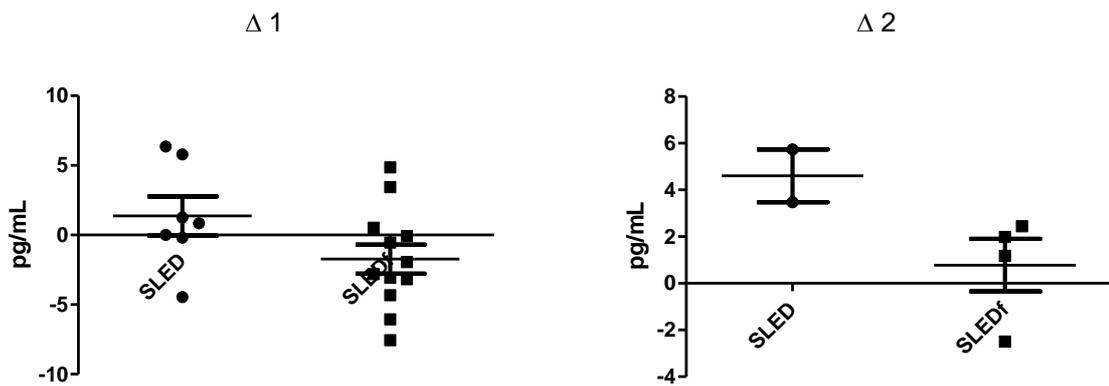
Fonte: Autor.

Gráfico 12 - Interleucina 15, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



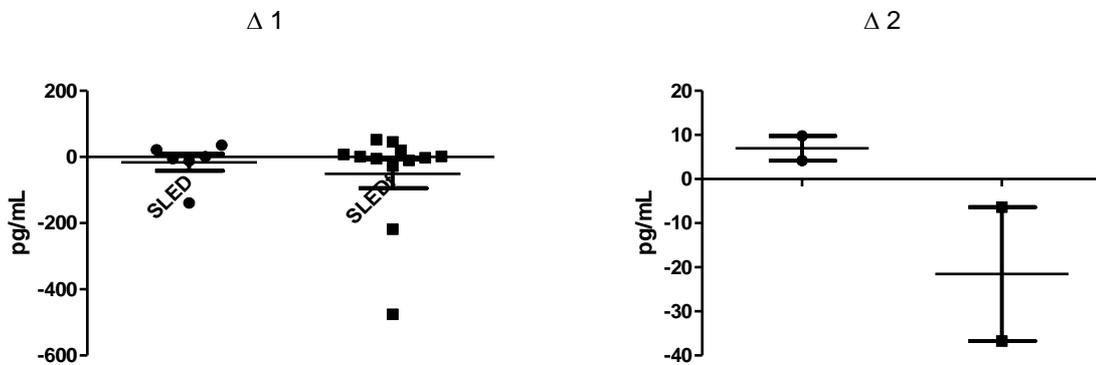
Fonte: Autor.

Gráfico 13 - Interleucina 17, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



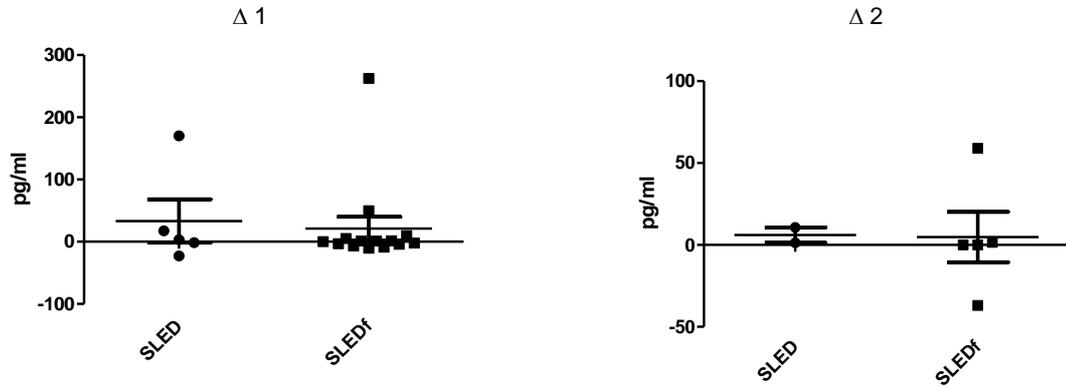
Fonte: Autor.

Gráfico 14 - G-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



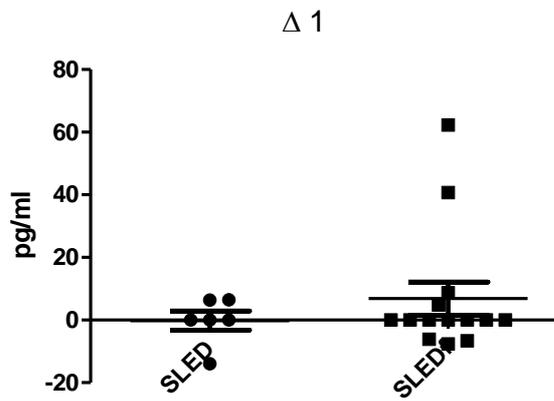
Fonte: Autor.

Gráfico 15 - Interferon Gama, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



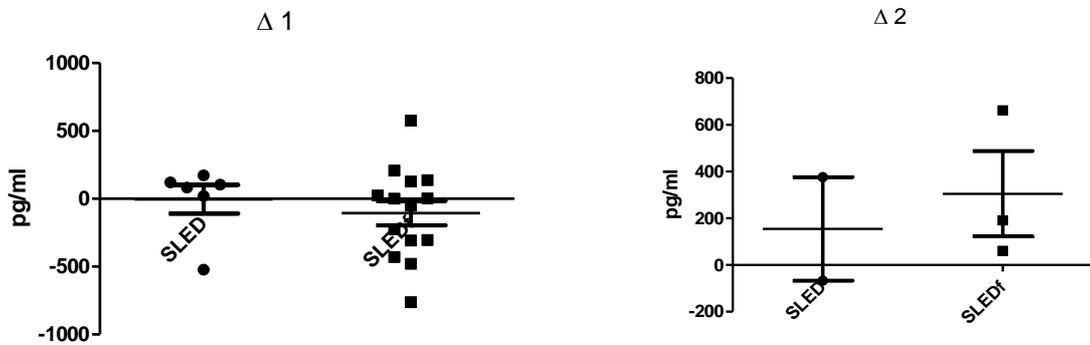
Fonte: Autor.

Gráfico 16 - TNF alfa, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1)



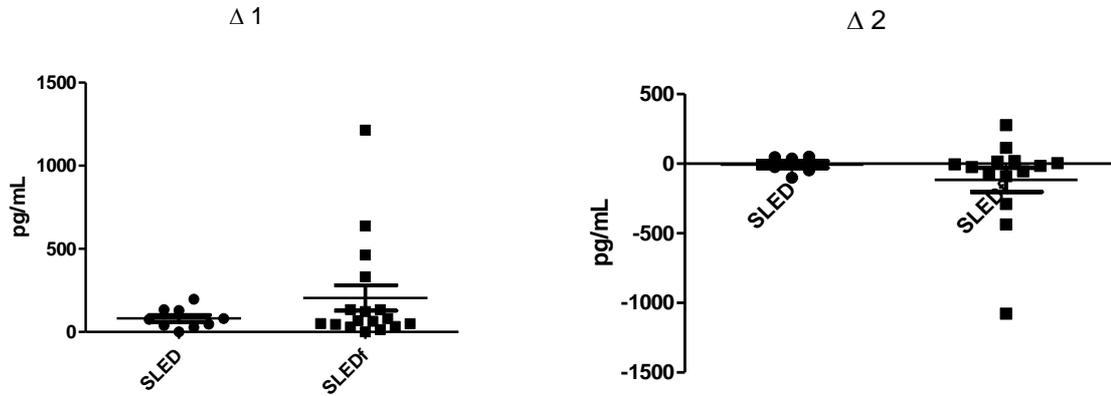
Fonte: Autor.

Gráfico 17 - IP-10 (Proteína de interferon-gama induzido), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



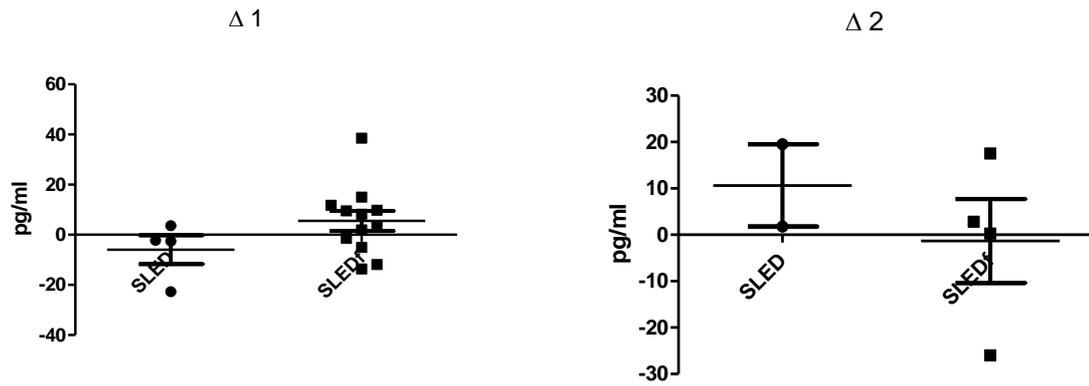
Fonte: Autor.

Gráfico 18 - MCP-1 (Proteína quimiotática de monócitos-1), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



Fonte: Autor.

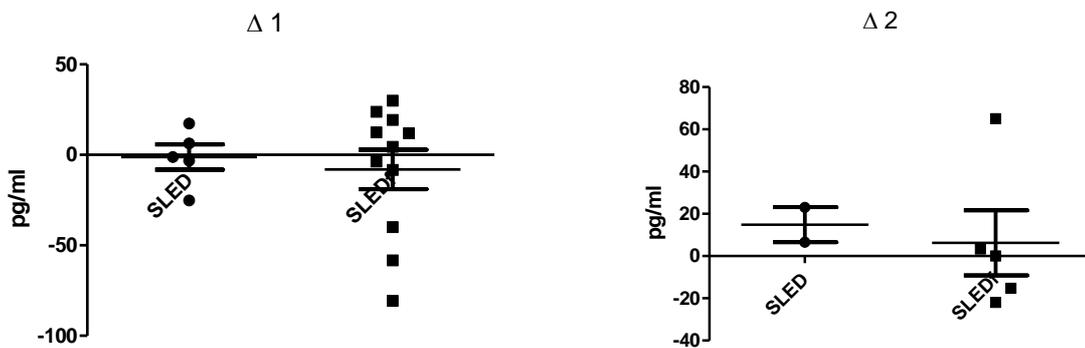
Gráfico 19 - 3 MIP (Proteína inflamatória de macrófagos) 1 beta, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



Fonte: Autor.

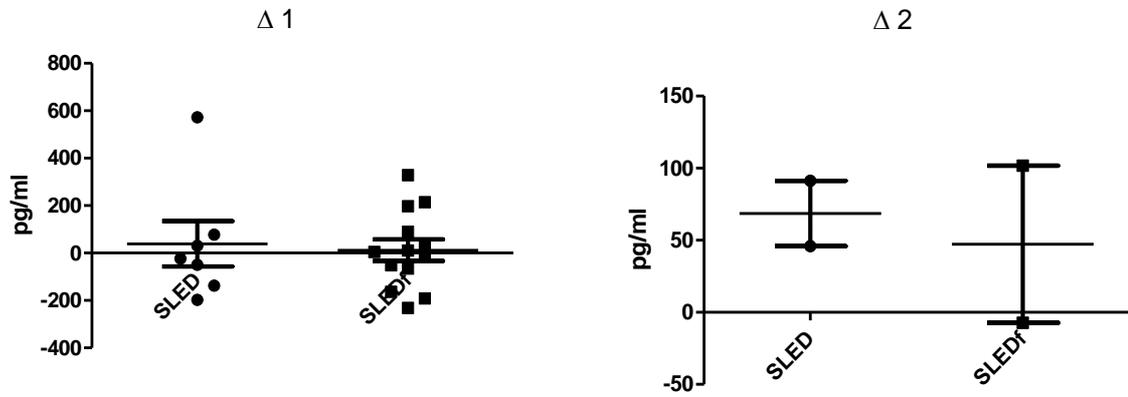
#### 4.10.2 Fatores de crescimento

Gráfico 20 - Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2).



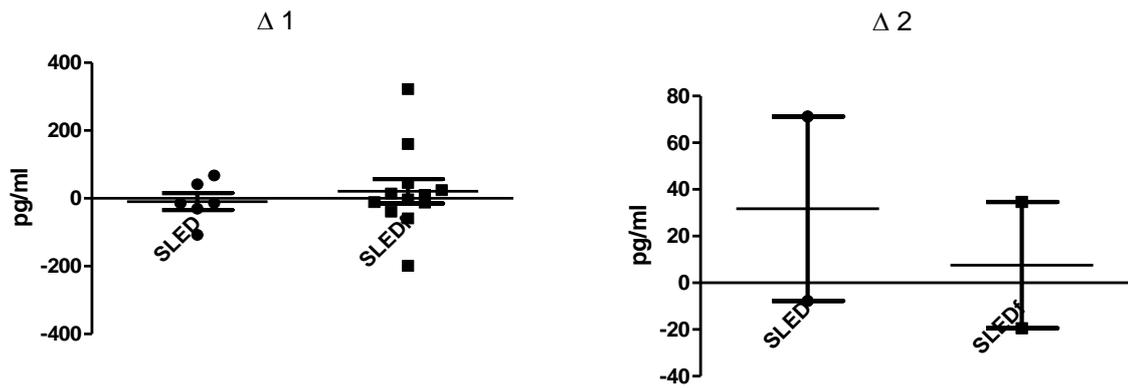
Fonte: Autor.

Gráfico 21 - PDGF, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



Fonte: Autor.

Gráfico 22 - RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted, diferença entre o segundo dia e o primeiro (delta 1) e diferença entre o terceiro dia e o segundo dia (delta 2)



Fonte: Autor.

## 5 DISCUSSÃO

Demonstramos que não houve diferença no tempo de internação, no tempo de ventilação mecânica e na mortalidade entre os pacientes que utilizaram SLED em relação aos pacientes que utilizaram SLEDf. Vale a pena ressaltar que o clearance de diálise oferecida pela SLEDf é maior; pois ao clearance difusivo da SLED soma-se o clearance convectivo (que nestes pacientes era em torno de 50-60 ml/min). Portanto, a SLEDf forneceu um clearance maior aos pacientes.

Em um estudo anterior, demonstramos que houve uma diferença significativa na mortalidade entre pacientes com Leptospirose grave que receberam diálise diariamente versus aqueles que recebem diálise em dias alternados, sugerindo que a realização de diálise mais frequente pode diminuir o risco de complicações letais nestes pacientes.<sup>96</sup> Portanto, nossa hipótese era de que a mudança do tipo de diálise também poderia melhorar a sobrevida no paciente com Leptospirose grave.

Apesar de a aleatorização ter sido adequada, observa-se que os pacientes do grupo SLEDf eram um pouco mais graves que os do grupo SLED. Embora não estatisticamente significativo, este grupo apresentava os níveis séricos de bicarbonato, pH, e plaquetas menores que o grupo SLED, além de apresentarem também os escores de gravidade um pouco mais elevados. Curiosamente, observamos que os níveis séricos de interleucinas eram também mais elevados nestes pacientes; sendo que algumas destas interleucinas apresentam os níveis estatisticamente significantes entre os dois grupos. Entretanto importante ressaltar que apesar do grupo SLEDf apresentar um nível sérico mais elevado de interleucinas, o delta, apesar de estatisticamente não significativo, foi maior, tendendo a mais negativo. Isto quer dizer que os níveis séricos diminuíram mais neste grupo conforme os dias de diálise. Estes dados são muito importantes. Podemos sugerir que a hemodiafiltração levaria a uma queda maior no nível sérico de interleucinas; ou porque filtraria mais estes mediadores (pois apresenta um filtro com maior porosidade) ou porque foi dado um clearance maior a este grupo (difusivo e convectivo). Outro fator importantíssimo a ressaltar foi que não computamos a variação das doses de noradrenalina durante o procedimento; apenas notificamos as médias da pressão arterial média. É sabido que a hemofiltração leva à menor instabilidade do paciente. Os grupos obtiveram os mesmos níveis de pressão arterial

média ao final do procedimento, mas não sabemos se a quantidade por quilo por minuto era diferente entre os dois grupos.

Portanto, apesar do grupo da SLEDf ser um pouco mais grave que o da SLED, os dois obtiveram a mesma letalidade. Podemos sugerir que a quantidade maior de diálise somando-se ao método hemofiltração possa ter impacto na sobrevida.

Embora haja evidências de que a hemodiálise contínua induz a uma menor instabilidade hemodinâmica em pacientes graves comparado com a hemodiálise intermitente, não há ainda nenhum consenso na literatura sobre esse ponto. Em um estudo randomizado que comparou CVVHF e HDI em 27 pacientes criticamente doentes, não houve diferença entre os dois métodos na diminuição da pressão arterial e necessidade de drogas vasoativas.<sup>98</sup>

Alguns trabalhos já demonstraram que a quantidade de diálise não tem impacto na sobrevida ou no tempo de internação em pacientes de UTI.<sup>99</sup> Um estudo multicêntrico (*The RENAL replacement therapy study*), envolvendo UTIs da Nova Zelândia e Austrália, demonstrou que não houve diferença na sobrevida até 90 dias em pacientes com IRA em sepse em UTI.<sup>100</sup> Neste estudo de 1.508 pacientes, a modalidade escolhida foi a CVVHF (hemofiltração contínua); sendo que o grupo que recebeu o maior clearance foi 40 ml/kg/h (*higher intensity group*), e o grupo que recebeu o menor clearance foi 25 ml/kg/h (*lower intensity group*). Entretanto, vale lembrar que nos dois trabalhos as diálises que ofereceram clearance menor são ainda diálises que oferecem clearance maior do que várias feitas ainda no nosso meio.

Outro estudo, entretanto, demonstrou que a quantidade de diálise é importante para a melhora hemodinâmica do paciente criticamente enfermo. Trabalho realizado por Ratanarat e colaboradores observou em 15 pacientes submetidos a pulsos de altas doses de diálise (85 ml/kg) por 6-8 horas, seguido por dose de 35 ml/kg por 24 horas, melhora significativa da hemodinâmica com redução importante das doses de noradrenalina e aumento significativo da pressão arterial média.<sup>101</sup> Outro interessante estudo multicêntrico (*DO-RE-MI study group*), realizado com 15.200 pacientes, demonstrou que entre os sobreviventes, os pacientes que receberam clearance maior de diálise tiveram menor tempo de ventilação mecânica e menor tempo de terapia intensiva.<sup>102</sup> A quantidade de diálise oferecida ao paciente criticamente enfermo é ainda uma grande discussão na literatura. Isto se deve

principalmente à amostra extremamente heterogênea dos pacientes de UTI; a idade, as doenças de base e a causa da admissão da UTI fazem destes pacientes uma amostra heterogênea, sendo muito difícil avaliar o método e a quantidade de diálise. A necessidade de diálise no paciente criticamente enfermo já aumenta significativamente o risco de óbito. Portanto, demonstrar impacto em sobrevida nestes pacientes é sem dúvida um desafio. A nossa amostra é ainda muito pequena. Talvez isto possa ser um fator por não observamos diferença entre os dois grupos. Entretanto, trabalhamos com um grupo mais homogêneo; os pacientes não apresentavam doenças progressivas e apresentavam idade semelhante.

O início precoce da diálise é também uma discussão fundamental no paciente crítico. O estudo PICARD realizado com 243 pacientes mostrou que a curva de sobrevida foi ligeiramente menor para pacientes que iniciavam a diálise com concentrações de ureia maior, apesar de apresentarem menor número de disfunção de órgãos. Ajustado para a idade, insuficiência hepática, sepse, trombocitopenia, creatinina sérica e, estratificado para a modalidade de diálise, o risco relativo para óbito foi de 1.85 vezes maior quando se iniciava a diálise com valores maiores de ureia.<sup>103</sup> Todos os pacientes com leptospirose grave iniciavam a diálise já no primeiro dia da admissão.

Em diálise, o paciente poderá ser mais bem nutrido, não existindo um controle tão rigoroso de administração de fluidos. A nutrição poderá ser plena, mesmo quando o paciente se encontra sob nutrição parenteral. Há um melhor controle do catabolismo. Os distúrbios hidroeletrólíticos são mais bem controlados, inclusive a acidose. Portanto, o paciente estará sob um melhor controle do seu estado hídrico e de homeostase. Um recente estudo mostrou que a diálise tardia estava associada com maior duração do tempo de diálise, maior tempo de internação e maior dependência da diálise.<sup>104</sup> O edema, a hipervolemia e a congestão podem predispor a infecções, aumentando o tempo em ventilação mecânica, sendo a diálise muitas vezes necessária para retirada de volume.<sup>105,106,107</sup> Sabe-se que a hipervolemia é fator de morbidade e mortalidade em pacientes em UTI e de piora de função renal.<sup>108, 109</sup>

Recentemente, um importante estudo foi publicado onde eles avaliaram em pacientes de UTI o início precoce (pre-emptivo) ou início clássico da diálise. A mortalidade em 90 dias nos pacientes do grupo pre-emptivo foi de 29.5% e nos pacientes com início clássico foi de 48.5%.<sup>110</sup>

A leptospirose afeta as populações mais vulneráveis, tais como os agricultores de zonas rurais e moradores de grandes centros urbanos.<sup>111</sup> Costa *et al.* demonstraram que o risco de leptospirose é maior entre os homens adultos do que entre crianças e mulheres, sendo mais frequente nos homens com faixa etária entre 20 e 29 anos de idade. Os autores também mostraram que o risco de morte por leptospirose é maior entre os homens de 50 a 59 anos de idade.<sup>112</sup> Nosso estudo demonstrou que a idade  $\geq 50$  anos foi um preditor de mortalidade na leptospirose grave, como também se mostraram serem preditores a ureia sérica  $\geq 204$  mg/dl, creatinina sérica  $\geq 5,2$  mg/dl, APACHE II  $\geq 39,5$ , SOFA  $\geq 20,5$ , e pressão inspiratória  $\geq 31$  mmHg. Em outro estudo realizado em nossa UTI, Marotto *et al.* identificaram três fatores associados à mortalidade precoce no curso de insuficiência respiratória grave em pacientes de Leptospirose [30]: alteração hemodinâmica; creatinina sérica  $> 265,2$  mmol/L; e potássio sérico  $\geq 4,0$  mEq/L. Os pacientes avaliados no nosso estudo apresentavam a forma mais grave da doença; estavam sob tratamento com drogas vasoativas, e todos eles necessitaram de diálise e ventilação mecânica. O nível sérico de potássio não é mais um fator associado com a letalidade em nossa UTI, provavelmente devido ao nosso protocolo de atendimento que inclui início precoce de diálise.

As lipoproteínas e LPS (lipopolissacarídeo) apresentam uma região lipídica na membrana que podem ativar resposta celular e imune. Sabe-se que a espiroqueta se liga à CD14 e pode ativar monócitos, ativar a via do NF-kB, levando à produção de mais citocinas.

Os monócitos ativados, NFkB, e a liberação de citocinas e óxido nítrico levam a maior liberação de interleucinas.<sup>113</sup> TNF-alpha é um dos mediadores e está relacionado à mortalidade. Nos nossos pacientes havia diferença estatística entre os dois grupos SLED e SLEDf em relação ao nível sérico de TNF-alpha, apesar de não haver diferença entre SOFA e APACHE; entretanto, não encontramos diferença na mortalidade. Os componentes da leptospira como os peptidoglicans e LPS são capazes de induzir a liberação de TNF alpha.<sup>114</sup> Interessante também observar que o lipopolissacarídeo da leptospira é o único que tem a habilidade de ativar *Toll-like receptor 2* (TLR) em células humanas. Isto difere dos outros lipopolissacarídeos que normalmente ativam TLR4.<sup>115</sup> Interleucina 6 e 8 parecem também estar relacionadas com a mortalidade.<sup>116</sup>

As concentrações aumentadas de mediadores inflamatórios parecem estar envolvidas na patogênese da Leptospirose grave.<sup>66,67,68,69,70,117</sup> Com base na teoria humoral da sepse, estudos sugerem que a hemofiltração tem mostrado efeitos benéficos na melhora hemodinâmica e remoção de alguns mediadores pró e anti-inflamatórios nos pacientes com sepse<sup>101,118,119</sup>, podendo ser uma terapêutica potencialmente útil.

Hoffmann *et al.* demonstraram que o ultrafiltrado a partir de pacientes com sepse contém compostos imunomoduladores com qualidades significativas.<sup>120</sup> Os autores descobriram que, nestes pacientes, a hemofiltração removeu do sangue quantidades significativas de células mononucleares e TNF derivados de monócitos, mas não de linfócitos derivados de IL-2 ou IL-6.<sup>120</sup> Outro estudo demonstrou que o uso de alguns tipos específicos de membranas tem efeitos benéficos sobre a função de células imunológicas e melhoraram a sobrevivência de animais em modelo experimental de sepse<sup>121</sup>[21]. Vários autores têm relatado que a hemodiálise contínua pode reduzir os mediadores inflamatórios.<sup>122</sup> Em um estudo randomizado envolvendo 425 pacientes críticos com LRA e tratados com hemofiltração contínua, os autores compararam três diferentes taxas de ultrafiltração: 20, 35 e 45 ml / kg de peso corporal por hora.<sup>86</sup> A letalidade encontrada foi significativamente mais baixa nos pacientes tratados em 20 ml/kg de peso corporal por hora (41%) do que naqueles tratados com uma das taxas mais elevadas (57% e 58%, respectivamente). Embora nós não utilizamos hemodiálise/hemofiltração contínua no presente estudo, os pacientes do grupo SLEDf receberam hemodiafiltração de alto volume (60 ml/min). Em um estudo com pacientes com choque séptico e falência múltipla de órgãos que comparou hemofiltração de alto volume (6 L/hora) com hemofiltração contínua padrão (1 L/hora), o primeiro foi associado a uma maior (temporária) redução no uso de vasopressores, e ambas as terapias estiveram associadas com uma redução temporária na concentração plasmática dos complementos C3a e C5a.<sup>123</sup> No entanto, em um estudo envolvendo pacientes críticos com IRA, a TRS intensiva não diminuiu a letalidade; sendo que houve uma diminuição da letalidade entre os pacientes que receberam TRS menos intensiva com uma dose definida de diálise (intermitente três vezes por semana ou hemodiálise contínua com 20 ml/kg de peso corporal por hora).<sup>124</sup> Em um ensaio clínico randomizado envolvendo 1.508 pacientes criticamente enfermos, os autores descobriram que o aumento da intensidade da hemodiálise contínua de 25 a 40

ml/kg de peso corporal por hora não reduziu a letalidade ou a taxa de dependência de diálise.<sup>125</sup> No presente estudo, a dose de diálise, em termos de depuração difusiva, foi o mesmo para ambos os grupos. No entanto, no grupo SLEDf houve a adição de um clearance convectivo. Podemos presumir que a remoção de mediadores inflamatórios a partir da circulação sistêmica é benéfica para pacientes com sepse, independentemente se os mediadores removidos são pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Não conhecemos estudos que indicam o momento que os mediadores devem ser removidos (ou seja, em que fase da sepse). Deve-se ter em mente que os nutrientes, hormônios e antibióticos também são removidos durante a hemofiltração de alto volume.<sup>126</sup> No presente estudo, as reduções nos níveis de certos mediadores inflamatórios ao longo do tempo foram maiores no grupo SLEDf do que no grupo SLED, embora a letalidade não diferiu entre os dois grupos.

## 6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Houve algumas limitações no nosso estudo. Não dispomos em nosso serviço de hemodiálise contínua, nossos pacientes receberam SLED ou SLEDf. É possível que a comparação entre hemodiafiltração e hemodiálise tivesse sido mais conclusiva se usássemos métodos contínuos. No entanto, nossos dados são relevantes para o tratamento de pacientes em inúmeras UTIs onde a hemodiálise contínua (CRRT) não é uma opção. Outra limitação é que nós não comparamos os dois grupos em termos de dose de norepinefrina. No entanto, avaliamos a necessidade de (uso *versus* não uso de) norepinefrina.

No que se refere ao universo e à amostra, no presente estudo existem restrições quanto ao critério de inclusão, pois somente pacientes com leptospirose grave com IRPa e IRA dialíticas eram eletivos. Tivemos um universo grande de pacientes com leptospirose grave internados na UTI, entretanto somente com uma ou duas disfunções orgânicas e que não se encaixavam nos critérios de IRPa e IRA. A limitação do tamanho da amostra pode também ter sido influenciada pela redução considerável do número de casos de leptospirose nos últimos anos.

Outra limitação importante do presente estudo diz respeito ao número de equipamentos que realizavam a modalidade SLEDf, que se resumia a apenas uma máquina. Isso pode ter comprometido a aleatorização, pois se a máquina já estivesse sendo usada por outro paciente, o novo paciente não poderia ser alocado no grupo SLEDf.

Houve também prejuízo na coleta das amostras de interleucinas. Os fluxos de coleta, transporte e armazenamento tinham que ser feitos por um número limitado de profissionais, o que prejudicou a coleta, principalmente, no segundo e terceiro dias.

## 7 CONCLUSÃO

Não observamos diferenças significativas entre os métodos utilizados em pacientes com leptospirose grave. Apesar de os grupos terem sido aleatorizados, houve uma pequena diferença entre eles, tornando o grupo SLEDf mais grave. Encontramos um aumento dos níveis séricos de algumas interleucinas em ambos os grupos, com diminuição após início do tratamento com TSR, entretanto mais acentuada no grupo SLEDf. Alguns fatores como idade, ureia, creatinina e scores de gravidades foram associados com maior letalidade. Este estudo sugere que na leptospirose grave não há diferença na realização de hemodiálise ou hemofiltração, embora nestes casos há indicação de diálise precoce e diária. Estudos com maior número de pacientes serão necessários.

## REFERÊNCIAS

1. Faine S. Guidelines for the control of Leptospirosis. WHO Offset Publication. 67: 171 p. 1982.
2. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 14:296-326, 2001.
3. Bharti AR.; Nally JE.; Vinetz JM. Leptospirosis: a zoonotic disease a of global importance. Lanc Infec Dis. 3:757-71, 2003.
4. Faine S.; Adler B.; Bolin C.; Perolt P. Leptospira and leptospirosis. CRC Press, 2nd ed. MedSci, Melbourne, 1999.
5. Heath JrC. W, Alexander AD, Galton M.M. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. N Engl J Méd. 273: 857-922, 1965.
6. Nicodemo AC, Duarte MIS, Alves VAF, Takakura CFH, Santos RTM, Nicodemo EL. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. Am J Trop Med Hyg. 56:181-187,1997.
7. Faine S. Leptspiras and Leptospirosis. Boca Raton, Fl: CRC Press, 1994.
8. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis. 21: 1-8, 1985.
9. Feigin RD, Anderson DC. Human leptospirosis. CRC. Crit Ver Clin Lab Sci. 5: 413-67, 1975.
10. Vinetz JM. Leptospirosis. Curr Opinion Infect Dis. 14:527-38, 2001.
11. Ricald J.; Vinetz JM. Leptospirosis in the tropics and in travelers. Curr infect Dis Reports. 8: 51-58, 2006.
12. Bishara J, Amitay E, Barnea A, Yitzhaki S, Pitlik S. Epidemiological and clinical features of leptospirosis in Israel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 21(1):50-52, 2002.
13. Pereira M M.; Andrade J. Human Leptospirosis in a slun area in the city of RJ, Brazil – A serological an epidemiological study. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 85: 47-52, 1999.
14. Costa E.; Costa YA.; Lopes AA.; Sacramento E.; Bina JC. Severe forms of leptospirosis: clinical demographic an environmental aspects. Rev soc Bras Med Tropical. 34(3):261-267, 2001.

15. Ko AI; Reis GM; Riley LW. Urban epidemic of severe Leptospirosis in Brazil. *The Lancet*. 354: 820-25, 1999.
16. Romero EC.; Bernardo CCM.; Yasuda P. Human Leptospirosis: A twenty-nine year serological study in São Paulo, Brazil. *Revista do Inst Med Trop São Paulo* 45(5): 245-248, 2003.
17. Marotto PCF.; Nascimento CMR.; Seguro AC. Acute lung injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, outcome, and factor associated with mortality. *Clinical Infectious Diseases* 29:1561-3, 1999.
18. Segura ER.; Ganoza CA.; Campos K.; Ricald JN.; Torres.; Silva H.; Cespedes MJ.; Mathias MA.; Lopez LR.; Gouzzo E.; Guerra H.; Gilaman RH.; Vinetz JM. Peru-United States Consortium. Clinical Spectrum of Pulmonary Involvement in Leptospirosis in a Region of Endemicity, with Quantification of Leptospiral Burden. *Clin Infect Dis*. 40(3):343-51, 2005.
19. Spichler A.; Mook M.; Chapola EG.; Vinetz JM. Weil's disease: an unusually fulminate presentation characterized by hemorrhage and shok. *Brz Jour Infec Dis* 9(4): 336-40, 2005.
20. De Brito T.; On the pathogênis of the hepatic an renal lesions in leptospirosis. *Rev Inst med Trop São Paulo*. 10(4):238-41, 1968.
21. Seguro, A.C.; Lomar, A.V.; Rocha, A.S. Acute renal failure of leptospirosis: Non-oliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 55:146-151, 1990.
22. Abdulkader RCM.; Seguro AC.; Malheiro PS.; Burdman EA.; Marcondes M. Peculiar Eletrolytic and Hormonal Abnormalities in Acute Renal Failure due to Leptospirosis. *Am. J Trop Med Hyg*. 54 (1): 1-6, 1996.
23. Sitprija V.; Kearkiat P. Nefropathy in Leptospirosis. *J postgrad Med* 51:184-188, 2005.
24. Dhaer e.; ZanettDMT.; Cavalcante MB.; Abdulkader RCRM. Risk factors for death and changing patterns in Leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hig*. 6 (14): 630-4, 1999.
25. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Infect Dis*. 13:705-9, 1991.
26. Trevejo RT., Rigau-Perez JG., Ashford DA.; et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage – Nicaragua. *J Infect Dis*.178: 1457–1463, 1995.
27. Zaki SR, Shieh WJ. The epidemic working group at minidtry of helalth in Nicarágua, pan American Health Organization, Us Department of Agriculture, and

Centers of Disease Control and Prevention. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua. *Lancet*. 347: 535-6, 1996.

28. Watt G, Tuazon ML, Santiago E, Padre LP, Calubaquib C, Ranoa CP. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe late leptospirosis. *Lancet*. 1: 433-6, 1988.

29. R. Bellomo, C. Ronco and J.A. Kellum *et al.*, Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, *Crit Care*, 2004.

30. N. Singri, S.N. Ahja and M.L. Levin, Acute renal failure, *JAMA*. 289: 747-751, 2003.

31. Kellum JA, Levin N, Bouman C, *et al.* Developing a classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 8:509-514, 2002.

32. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 11:R31, 2007.

33. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 14:2178, 2003.

34. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network, Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 11:R31, 2007.

35. Pecchini F.; Borghi, M.; Bodini, B.; D'Auria, C.G.; Romanini, G.L.; Romano, C. Acute renal failure from leptospirosis: New trends of treatment. *Clin Nephrol* 18:164, 1982.

36. Arriaga, A.J.D.; Rocha, A.S.; Yasuda, P.H.; Brito, T. Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea pig (*L. icterohaemorrhagiae*). *J Pathol* 138:145-161, 1992.

37. Sitprija V, Losuwanrak K, Kanjanabuch T. Leptospiral nephropathy. *Semin Nephrol*. 23:42-8, 2003.

38. Sitprija V, Rastegara A, Rocha H. Tropical nephrology. *In: Schrier RW & Gottschalk CW. Diseases of the Kidney*. 6th edition. Little Brown and Company, New York. pp. 2221-2268, 1997.

39. Magaldi, A.J.; Yasuda, P.; Kudo, L.; Seguro, A.C.; Rocha, A.S. Renal involvement in leptospirosis: a pathophysiologic study. *Nephron* 62:332-339, 1992.

40. Andrade L, Rodrigues Jr. A.C.; Sanches TRC; Becco RS; Seguro A.C. "Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung" *Am J Physiol.* 292(2):F586-92, 2007.
41. Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal involvement in leptospirosis - new insights into pathophysiology and treatment. *Braz J Infect Dis.* 12:248-52, 2008.
42. Marshall RB. The route of entry of leptospire into the kidney tubule. *J Med Microbiol.* 9:149-52, 1976.
43. Morrison WI, Wright NG. Canine leptospirosis: an immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola*. *J Pathol.* 120:83-9, 1976.
44. Barnett JK, Barnett D, Bolin CA et al. Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infect Immun.* 67:853-61, 1999.
45. Yang CW, Hung CC, Wu MS et al. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 69:815-22, 2006.
46. Blasi E, Ardizzoni A, Colombari B et al. NF- $\kappa$ B activation and p38 phosphorylation in microglial cells infected with *Leptospira* or exposed to partially purified leptospiral lipoproteins. *Microb Pathog.* 42:80-7, 2007.
47. Andrade L, Marotto PC, Marotto M, Stajnbok J, Seguro AC. Efficacy of continuous arterio-venous hemodiafiltration (CAVSLEDF) on the outcome of acute renal failure and respiratory distress of a single etiology (leptospirosis). In: ASN'S 1997 Annual meeting and exposition, 1997, San Antonio, USA. *Journal of the American Society of Nephrology.* p122A, 1997.
48. Nally JE, Chantranuwat C, Wu XY, Fishbein MC, Pereira MM, Silva JJP, Blanco DR, Lovett MA. Alveolar Septal Deposition of Immunoglobulin and Complement Parallels Pulmonary Hemorrhage in Guinea Pig model of Severe Pulmonary Leptospirosis. *American Journal of Pathology.* 163: 1115-1127, 2004.
49. O'Neil WC. Physiological significance of volume-regulatory transporters. *Am J Physiol.* 276 (cell physiol.45): C995-C1011, 1999.
50. Klein JD, Lamitina T, O'Neil WC. JKN is a volume-sensitive kinase that phosphorylates the Na-K-2Cl cotransporter in vitro. *Am J Physiol.* 277 (cell physiol. 46): C425-C431, 1999.
51. Lucks AM.; Lakshminarayanan S.; Hirschmana JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 123: 639-643, 2003.

52. Amato MBP.; Barbas CSV.; Medeiros DM. Effect of protective- ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. England. J. med.* 338:347- 54, 1998.
53. de Fost M, Hartskeerl RA, Groenendijk MR, van der Poll T. Interleukin 12 in part regulates gamma interferon release in human whole blood stimulated with *Leptospira interrogans*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 10:332–5, 2003.
54. Naiman BM, Alt D, Bolin CA, Zuerner R, Baldwin CL. Protective killed *Leptospira borgpetersenii* vaccine induces potent Th1 immunity comprising responses by CD4 and gammadelta T lymphocytes. *Infect Immun.* 69:7550–8, 2001.
55. Wang H, Wu Y, Ojcius DM, et al. Leptospiral hemolysins induce proinflammatory cytokines through Toll-like receptor 2-and 4-mediated JNK and NF-kappaB signaling pathways. *PLoS One.* 7: e4226-6, 2012.
56. Yan W, Faisal SM, McDonough SP, et al. Immunogenicity and protective efficacy of recombinant *Leptospira* immunoglobulin-like protein B (rLigB) in a hamster challenge model. *Microbes Infect.* 11:230–, 2009.
57. Vernel-Pauillac F, Goarant C. Differential cytokine gene expression according to outcome in a hamster model of leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 4:e582, 2010.
58. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science.* 282:2085–8,1998.
- 59 da Silva JB, Carvalho E, Covarrubias AE, et al. Induction of TNF-alpha and CXCL-2 mRNAs in different organs of mice infected with pathogenic *Leptospira*. *Microb Pathog.* 52:206–16, 2012.
60. Yamagata T, Yamagata Y, Nishimoto T, et al. The regulation of amiloride-sensitive epithelial sodium channels by tumor necrosis factor-alpha in injured lungs and alveolar type II cells. *Respir Physiol Neurobiol.* 166:16–23,2009.
61. Dagenais A, Frechette R, Yamagata Y, et al. Downregulation of ENaC activity and expression by TNF-alpha in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 286:L301–11, 2004.
62. Choi JY, Choi YS, Kim SJ, Son EJ, Choi HS, Yoon JH. Interleukin-1beta suppresses epithelial sodium channel beta-subunit expression and ENaC-dependent fluid. *braz j infect dis.* 18(1):77–81, 2014.
63. Lowanitchapat A, Payungporn S, Sereemasun A, et al. Expression of TNF-alpha, TGF-beta, IP-10 and IL-10 mRNA in kidneys of hamsters infected with pathogenic *Leptospira*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 33:423–34, 2010.

64. De Fost M, Chierakul W, Limpaboon R, Dondorp A, White NJ, van Der Poll T. Release of granzymes and chemokines in Thai patients with leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* 13:433–6, 2007.
65. Rizvi M, Azam M, Ajmal MR, Shukla I, Malik A. Prevalence of leptospira in acute hepatitis syndrome and assessment of IL-8 and TNF-alpha level in leptospiral hepatitis. *Ann Trop Med Parasitol.* 105:499–506.29, 2011.
66. Tajiki H, Salomao R. Association of plasma levels of tumor necrosis factor alpha with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 23:1177–8.30, 1996.
67. Tajiki MHSNA, Salomão R. The ratio of plasma levels of IL-10/TNF-alpha and its relationship to disease severity and survival in patients with leptospirosis. *Braz J Infect Dis.* 1:138–41.31, 1997.
68. Kyriakidis I, Samara P, Papa A. Serum TNF-alpha, sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in Weil's syndrome. *Cytokine.* 54:117–20, 2011.
69. Del Carlo Bernardi F, Ctenas B, da Silva LF, *et al.* Immunoreceptors and adhesion molecules in human pulmonary leptospirosis. *Hum Pathol.* 43:1601–10, 2012.
70. Wagenaar JF, Gasem MH, Goris MG, *et al.* Soluble ST2 levels are associated with bleeding in patients with severe Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* . 3: e 453.4642–44, 2009.
71. Fialho RN, Martins L, Pinheiro JP, *et al.* Role of human leukocyte antigen, killer-cell immunoglobulin-like receptors, and cytokine gene polymorphisms in leptospirosis. *Hum Immunol.* 70:915–20, 2009.
72. Abbas AK, Lichtman AH *Cellular and Molecular Immunology.*, Pillai S. 7<sup>a</sup> edição, 2012.
73. Trevor D. Crafts, Amanda R. Jensen, Ethan C. Blocher-Smith, Troy A. Markel. Vascular endothelial growth factor: Therapeutic possibilities and challenges for the treatment of ischemia. *Cytokine*, publish ahead, 2014.
74. Brueckmann M, Hoffmann U, Engelhardt C, Lang S, Fukudome K, Haase KK, Liebe V, Kaden JJ, Putensen C, Borggrefe M, Huhle G. (2007). Prognostic value of platelet-derived growth factor in patients with severe sepsis. *Growth Factors.* 25:15–24, 2007.
75. Rimmelé T, Kellum JA. Renal Replacement Therapy in the ICU. American College of Chest Physicians, Volume 24, Lesson 7. (2010). Disponível em <http://www.chestnet.org/accp/pccsu/renal-replacement-therapy-icu>.

76. Viana RAPP. *Enfermagem em terapia intensiva: práticas e vivências*. Porto Alegre: Artmed, 546p, 2011.
77. Parsons F, Hobson S, Blagg C, McCracken B. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. *Lancet* 277: 124-129, 1961.
78. Fischer R, Griffin W, Clark D. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 123: 1019-1023, 1966.
79. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, Barbanel C, Ganeval D. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis prognosis. *Kidney Int* 1:190-196, 1972.
80. Conger J. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 15: 1056-1063, 1975.
81. Gettings L, Reynolds H, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late. *Intensive Care Med* 25: 805-813, 1999.
82. Bouman CS, Oudemans-Van Straten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-221, 2002.
83. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure. *JAMA* 288: 2547-2553, 2002.
84. Mitch WE, Medina R, Griebler S, May RC, England BK, Price SR, Bailey JL, Goldberg L. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 93: 2127-2133, 1994.
85. Liu KD, Matthay MA, Chertow GM. Evolving practices in critical care and potential implications for management kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 869-873, 2006.
86. Ronco C, Bellomo R, Homel P *et al*. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 356: 26-30, 2000.
87. Vanholder R, Van Biesen W, Lamire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 12: S40-S43, 2001.
88. Grootendorst AF, van Bommel EFH, van der Hoven B, van Leengoed LMAG, van Osta ALM. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig, *Intens Care Med* 18: 235-240, 1991.

89. Vincent JL, Bihari D. Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: Need for clarification, *Intens Care Med* 18: 255 – 257, 1992.
90. Marshall M, Golper T, Shaver M, Alam M, Chatoth D. Sustained Low- efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy: Clinical experience. *Kidney Int* 60: 777-785. 2001.
91. kumar V, Craig M, Depner T, Yeun J. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 36: 294-300; 2000.
92. Schlaeper C, Amerling R, Manns M, Levin NW. Righ clearance continuous renal replacement therapy with a modified dialysis machine. *Kidney Int* 56: S20-S23, 1999.
93. Marshall M, Shaver M, Alam M, Cahtoth D. Prescribed vs delivered dose of sustained low-efficiency dialysis (SLED) (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 11: 324A, 2000.
94. Hakim RM, Wingar RI, Parker RA. Efect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-42, 1994.
95. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Eng J Med* 346: 305-310, 2002.
96. 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* 2: 739-744, 2007.
97. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007; 33 (sup 2). Disponível em [http://www.hce.eb.mil.br/referencias\\_bibliograficas\\_dermatologia.pdf](http://www.hce.eb.mil.br/referencias_bibliograficas_dermatologia.pdf), acessado em 15 de setembro de 2014.
98. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* ; 22: 742–746, 1996.
99. Palevsky PM *et al.* Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 359: 7-20, 2008.
100. Bellomo R *et al.* Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 361:1627-38, 2009.
101. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori4, Ricci DZ and Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Critical Care* 9:R294-R302, 2005.

102. Kindgen-Milles D, Journois D, Fumagalli R, *et al.* Study protocol: The DOse REsponse Multicentre International collaborative initiative (DO-RE-MI). *Critical Care*. R396-R406, 2005.
103. Vesconi S. *et al.* Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care* 13:R57, 2009.
104. Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Straaten HO, Ronco C, Kellum JK for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of Critical Care*. 24, 129–140, 2009.
105. Calfee CS; Matthay MA. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *CHEST*. 131:913–920, 2007.
106. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 354:2564-75, 2006.
107. Goldstein SL, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, Mottes T, Mcafee N, Barnett J, *et al.* Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney International*. 67: 653–658, 2005.
108. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International*. 76, 422–427, 2009.
109. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care*. 12:169, 2008.
110. Vaara V, Reinikainen M, Wald R, Sean M, Bagshaw SM, Pettila V and The FINNAKI Study Group. Timing of RRT Based on the Presence of Conventional Indications. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1577–1585, 2014.
111. Lacerda HG, Monteiro GR, Oliveira CC, Suassuna FB, Queiroz JW, Barbosa JD, *et al.* Leptospirosis in a subsistence farming community in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 102:1233–8, 2008.
112. Costa F, Hagan J, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 9:e0003898, 2015.

113. Cinco M., Domenis R., Perticarari S., Presani G., Marangoni A., Blasi E. Interaction of Leptospire with murine microglial cells. *New Microbiologica*. 29. 193-199, 2006.
114. Cinco M., Vecile E., Murgia R., Dobrina P., Dobrina A. *Leptospira interrogans* and *Leptospira peptidoglycans* induce the release of tumor necrosis factor alpha from human monocytes. *FEMS Microbiol Lett*. 138, 211-214, 1996.
115. Werts RTS. *et al.* Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*. A 4: 346-352, 2001.
116. Wagenaar JF, Gasem MH, Goris MG *et al.* Soluble ST2 levels are associated with bleeding in patients with severe Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 3: e 453, 2009.
117. da Silva JB, Ramos TM, de Franco M, Paiva D, Ho PL, Martins EA, *et al.* Chemokines expression during *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni infection in resistant BALB/c and susceptible C3H/HeJ mice. *Microb Pathog*. 47:87–93,2009.
118. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 15:205, 2011.
119. Naka T, Haase M, Bellomo R. 'Super high-flux' or 'high cut-off' hemofiltration and hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 166:181–9 2010.
120. Hoffmann JN, Faist E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. *World J Surg*. ;25:651–9, 2001.
121. Haase M, Bellomo R, Morgera S, Baldwin I, Boyce N. High cut-off point membranes in septic acute renal failure: a systematic review. *Int J Artif Organs*. 30:1031–41, 2007.
122. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement techniques? *Intensive Care Med*. 25: 903–10.1999.
123. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*. 27:978–86, 2001.
124. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, *et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. ; 359:7–20, 2008.
125. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, *et al.* Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 361:1627–38, 2009.

126. Murugan R, Wen X, Keener C, Pike F, Palevsky PM, Unruh M, *et al.* Associations between Intensity of RRT, Inflammatory Mediators, and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10:926–33, 2015.

## ANEXO A - INSTRUMENTO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS

Nome:	RG:	Sexo:	Idade:						
Adm. UTI: ___/___/___ hs: ___:___		( ) Alta da UTI ___/___/___	( ) Óbito UTI ___/___/___						
		( ) Alta Hosp. ___/___/___	( ) Óbito U. Int. ___/___/___						
Controles para APACHE II:									
Temp.	Frq. Card.	Frq. Resp.	PAM	HT	Leuc.	Glasgow	PO2/FIO2	APACHE	
								SOFA	
Exs. Laboratoriais									
uréia	creat.	sódio	potássio	CPK	BT/BD	TGO/TGP	calcio	magnésio	
leucoc	plaquetas								
PH	Bic	PcO2	SpO2	BE	Sat. O2	FIO2	PEEP	Pisnp.	
Tempo de VM: _____ dias									
Função Renal									
Diurese 24 hs: _____ ml ( ) oligúria ( ) poliúria 1ª hemodiálise as ___hs ___/___/___									
Recuperação em _____ dias Diálise nº sessões Dias									
Cr < 2.0 mg/dl ( ) Hemo ( ) DPI									
Balanço Hídrico									
Balanço hid. 24h	1º	2º	3º	Balanço Hemodial.	1º	2º	3º		
Uréia									
1-	2-	3-	4-	5-	6-	7-	8-	9-	10-
11-	12-	13-	14-	15-	16-	17-	18-	19-	20-
Hemodinâmica									
1ª hemo			2ª hemo			3ª hemo			
Pré	durante	após	Pré	durante	após	Pré	durante	após	
droga vasoativa			droga vasoativa			droga vasoativa			
( ) sim ( ) não			( ) sim ( ) não			( ) sim ( ) não			
Obs: _____									
_____									
_____									

## ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

*ref*



**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
 COORDENADORIA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE  
 INSTITUTO DE INFECTOLOGIA "EMILIO RIBAS"  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
 Av. Dr. Arnaldo, 165 - Cerqueira César - São Paulo - SP  
 CEP: 01246-900 - TEL: 3896-1406  
 E-mail: comitedeetica-ier@ig.com.br

**PARECER**

PROCOLO DE PESQUISA N.º 28/08	Data da entrada:
PARECER N.º 177/2008	Data: 30/5/2008

*Título da Pesquisa: "Estudo do impacto de diferentes métodos de terapia renal substitutiva na Leptospirose grave na UTI do Instituto de Infectologia Emílio Ribas"*

*Investigador Principal: Dr. Antonio Carlos Seguro*

**CONSIDERAÇÕES:** O Comitê de Ética em Pesquisa considera respondidas as pendências do parecer n.º 160/2008 e Aprova o estudo e seu formulário de TCLE.  
 O CEP solicita que seja desconsiderado o documento de fls. 41.

(X) APROVADO  
 ( ) APROVADO COM RECOMENDAÇÕES  
 ( ) REPROVADO  
 ( ) COM PENDÊNCIAS- OBS.: a ausência de resposta em 60 dias, acarretará em arquivamento do processo por falta de interesse do pesquisador.

TEMÁTICA ESPECIAL  SIM  NÃO  
 CONEP  SIM  NÃO  
 SVS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA)  SIM  NÃO

*Dra. Anna Christina Nunes D'Ambrosio*  
 Comitê de Ética em Pesquisas - I.I.E.R.

## ANEXO C - VARIÁVEIS CLÍNICAS E FISIOLÓGICAS

IDENT.	grupo SLED_SLEDf	Idade	Sexo	úreia	Creat	Na	K
1,00	1,00	33,00	2,00	216,00	4,90	139,00	3,40
2,00	1,00	12,00	1,00	119,00	5,20	153,00	3,70
3,00	1,00	46,00	1,00	180,00	7,90	130,00	4,30
4,00	1,00	32,00	1,00	294,00	8,40	123,00	4,00
5,00	1,00	63,00	1,00	205,00	6,00	138,00	3,50
6,00	1,00	77,00	1,00	411,00	9,60	139,00	4,50
7,00	1,00	18,00	1,00	165,00	4,30	132,00	3,60
8,00	1,00	58,00	1,00	204,00	7,10	144,00	3,80
9,00	1,00	52,00	1,00	133,00	3,60	140,00	3,80
10,00	1,00	52,00	1,00	80,00	3,40	141,00	4,10
11,00	1,00	32,00	1,00	211,00	7,00	136,00	4,10
12,00	1,00	25,00	1,00	248,00	5,60	141,00	5,60
13,00	1,00	18,00	1,00	89,00	3,20	130,00	3,20
14,00	1,00	20,00	1,00	141,00	4,80	133,00	3,80
15,00	1,00	54,00	1,00	307,00	9,10	127,00	4,80
16,00	1,00	29,00	1,00	142,00	6,70	133,00	3,00
17,00	1,00	49,00	1,00	214,00	5,60	141,00	4,00
18,00	1,00	28,00	1,00	198,00	2,90	145,00	3,50
19,00	1,00	46,00	2,00	169,00	3,00	142,00	3,80
20,00	2,00	21,00	1,00	262,00	7,20	131,00	5,80
21,00	2,00	26,00	1,00	390,00	9,50	139,00	6,30
22,00	2,00	40,00	1,00	206,00	4,70	133,00	4,20
23,00	2,00	45,00	1,00	151,00	7,20	135,00	5,90
24,00	2,00	29,00	1,00	172,00	7,10	138,00	3,70
25,00	2,00	64,00	1,00	156,00	5,70	135,00	3,40
26,00	2,00	28,00	1,00	98,00	2,00	145,00	3,50
27,00	2,00	62,00	1,00	97,00	3,80	138,00	3,80
28,00	2,00	18,00	1,00	89,00	3,40	145,00	4,10
29,00	2,00	75,00	1,00	287,00	5,80	154,00	6,40
30,00	2,00	56,00	1,00	258,00	7,20	145,00	4,30
31,00	2,00	38,00	1,00	234,00	5,20	150,00	4,50
32,00	2,00	24,00	2,00	70,00	3,00	138,00	3,50
33,00	2,00	34,00	1,00	95,00	4,40	139,00	3,90
34,00	2,00	48,00	1,00	322,00	9,60	138,00	3,50
35,00	2,00	30,00	1,00	100,00	5,00	140,00	4,10
36,00	2,00	16,00	1,00	95,00	2,30	135,00	3,80
37,00	2,00	51,00	1,00	176,00	5,10	140,00	3,00
38,00	2,00	24,00	1,00	88,00	4,30	135,00	3,00
39,00	2,00	24,00	1,00	305,00	4,20	140,00	4,10

<b>IDENT.</b>	<b>CPK</b>	<b>pH</b>	<b>HCO3</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Ht</b>	<b>Leuc</b>
1,00	607,00	7,44	12,00	8,00	2,50	31,00	13900,00
2,00	2059,00	7,04	15,40	7,50	2,10	11,30	7600,00
3,00	2951,00	7,28	20,80	7,30	1,70	24,00	20000,00
4,00	380,00	7,00	16,00	8,20	3,00	22,00	14500,00
5,00	435,00	7,16	18,00	8,30	2,40	30,80	30000,00
6,00	462,00	7,55	14,00	6,80	4,00	22,00	28900,00
7,00	787,00	7,28	19,00	6,50	2,60	33,00	12400,00
8,00	1100,00	7,30	20,00	6,90	2,30	31,00	17600,00
9,00	860,00	7,21	21,00	8,70	2,30	44,00	19500,00
10,00	480,00	7,29	11,00	8,40	2,40	30,00	35800,00
11,00	6205,00	7,31	21,00	7,90	2,20	30,00	10000,00
12,00	2669,00	7,31	18,00	7,90	3,60	29,00	38700,00
13,00	1740,00	7,58	21,00	9,10	4,10	31,00	8100,00
14,00	1580,00	7,40	21,30	6,10	1,60	31,00	6300,00
15,00	648,00	7,30	22,00	8,80	3,80	34,00	33100,00
16,00	456,00	7,75	8,00	6,40	2,70	32,00	20000,00
17,00	955,00	7,30	22,00	6,50	1,80	32,50	28800,00
18,00	906,00	7,33	27,00	5,00	1,60	23,00	15000,00
19,00	672,00	7,35	19,00	7,00	1,90	26,00	16000,00
20,00	2726,00	7,29	12,00	7,40	1,80	19,20	39600,00
21,00	4097,00	7,37	20,00	7,10	2,80	30,00	16000,00
22,00	344,00	7,48	19,30	7,40	1,20	33,00	21000,00
23,00	2922,00	7,01	26,00	6,20	2,30	21,60	22300,00
24,00	280,00	7,26	14,00	8,70	1,80	24,40	17500,00
25,00	600,00	7,30	19,50	7,80	4,00	26,00	11100,00
26,00	906,00	7,33	27,00	6,90	2,40	23,00	15400,00
27,00	1377,00	7,28	16,00	9,40	2,00	27,00	10500,00
28,00	1100,00	6,96	11,00	5,60	2,10	34,00	28000,00
29,00	640,00	6,42	11,90	7,10	1,90	26,70	17300,00
30,00	2109,00	7,39	16,70	7,60	2,20	30,00	14200,00
31,00	263,00	7,43	18,00	8,70	2,40	26,00	9200,00
32,00	844,00	7,36	11,00	5,60	2,10	22,70	69700,00
33,00	1550,00	7,14	13,00	5,70	1,50	31,00	15000,00
34,00	165,00	7,28	11,00	7,90	2,90	20,00	6700,00
35,00	87,00	7,22	14,60	9,40	2,00	31,00	15600,00
36,00	1330,00	7,28	12,00	7,10	1,80	30,00	20500,00
37,00	8235,00	7,32	22,00	7,30	2,60	20,00	9700,00
38,00	264,00	7,38	17,00	7,70	1,70	32,00	4800,00
39,00	256,00	7,41	18,00	8,10	1,90	21,00	16000,00

<b>IDENT.</b>	<b>plaquetas</b>	<b>TGO</b>	<b>TGP</b>	<b>BT</b>	<b>BD</b>	<b>Óbito</b>	<b>diurese</b>
1,00	10000,00	125,00	100,00	14,00	7,00	2,00	0,00
2,00	24000,00	391,00	153,00	0,98	0,40	2,00	0,00
3,00	68000,00	139,00	62,00	14,30	83,00	2,00	0,00
4,00	85000,00	144,00	78,00	18,00	46,00	1,00	0,00
5,00	38000,00	135,00	81,00	18,00	81,00	1,00	0,00
6,00	10000,00	62,00	175,00	16,00	10,00	1,00	350,00
7,00	26000,00	79,00	62,00	11,00	10,00	2,00	350,00
8,00	60000,00	83,00	81,00	8,90	8,10	2,00	2100,00
9,00	400000,00	95,00	74,00	20,80	12,00	2,00	1000,00
10,00	13000,00	42,00	23,00	7,70	6,10	2,00	0,00
11,00	55000,00	87,00	182,00	30,00	24,00	2,00	0,00
12,00	95000,00	68,00	101,00	56,00	22,00	2,00	750,00
13,00	56000,00	20,00	24,00	2,20	0,80	2,00	1700,00
14,00	50000,00	84,00	51,00	12,60	4,50	2,00	910,00
15,00	75000,00	92,00	99,00	28,60	20,30	2,00	950,00
16,00	40000,00	154,00	203,00	9,60	3,10	2,00	900,00
17,00	32000,00	88,00	62,00	8,10	6,50	2,00	750,00
18,00	110000,00	44,00	87,00	15,00	11,00	2,00	1200,00
19,00	130000,00	70,00	59,00	11,00	7,60	2,00	900,00
20,00	70000,00	730,00	351,00	24,00	20,00	2,00	100,00
21,00		115,00	113,00	22,00	6,00	2,00	0,00
22,00	6000,00	74,00	50,00	10,60	7,10	2,00	50,00
23,00	55000,00	182,00	97,00	16,00	10,00	2,00	70,00
24,00	58000,00	15,00	29,00	2,50	1,20	2,00	0,00
25,00	53000,00	94,00	69,00	7,90	6,80	2,00	1500,00
26,00	172000,00	77,00	87,00	15,00	11,00	2,00	4200,00
27,00	42000,00	116,00	70,00	9,80	8,10	2,00	750,00
28,00	32000,00	40,00	32,00	6,00	2,00	2,00	0,00
29,00	41000,00	746,00	102,00	22,00	13,00	1,00	400,00
30,00	30000,00	120,00	75,00	5,30	4,80	1,00	0,00
31,00	25000,00	125,00	70,00	20,00	9,60	1,00	240,00
32,00	71000,00	386,00	192,00	0,40	0,20	2,00	0,00
33,00	20000,00	161,00	54,00	1,00	0,70	2,00	1300,00
34,00	20000,00	168,00	90,00	32,00	14,00	2,00	100,00
35,00	63000,00	88,00	56,00	14,70	10,40	2,00	800,00
36,00	21000,00	680,00	343,00	2,90	0,60	2,00	0,00
37,00	23000,00	221,00	66,00	8,90	4,40	2,00	0,00
38,00	34000,00	48,00	109,00	5,30	3,90	2,00	1200,00
39,00	80000,00	88,00	65,00	6,60	5,40	2,00	150,00

<b>IDENT.</b>	<b>Needletime em horas</b>	<b>Número Sessões</b>	<b>Recuperação</b>	<b>BH1</b>	<b>BH2</b>	<b>BH3</b>	<b>HEM1</b>
1,00	13,00	15,00	15,00	2800,00	2000,00	750,00	94,00
2,00	3,00	5,00	5,00	4365,00	136,00	359,00	69,00
3,00	3,00	15,00		250,00	950,00	220,00	90,00
4,00	5,00	2,00	obito *	4600,00			57,00
5,00	4,00	6,00	obito	2200,00	4200,00	5100,00	57,00
6,00	3,00	2,00	obito	2700,00	1200,00		63,00
7,00	19,00	10,00	10,00	4200,00	50,00	1850,00	90,00
8,00	12,00	5,00	5,00	1000,00	3800,00	3400,00	60,00
9,00	2,00	15,00	13,00	450,00	2500,00	2300,00	71,00
10,00	9,00	5,00	5,00	500,00	2300,00	200,00	84,00
11,00	11,00	9,00	9,00	2000,00	950,00	1170,00	60,00
12,00	2,00	20,00	20,00	2600,00	1500,00	20,00	100,00
13,00	10,00	3,00	3,00	1000,00	0,00	500,00	94,00
14,00	1,00	10,00	10,00	425,00	987,00	1800,00	90,00
15,00	14,00	7,00	7,00	2800,00	2300,00	234,00	57,00
16,00	1,00	13,00	13,00	-1500,00	300,00	1800,00	81,00
17,00	14,00	8,00	8,00	2000,00	1900,00	650,00	98,00
18,00	6,00	11,00	11,00	1500,00	1500,00	100,00	74,00
19,00	5,00	8,00	8,00	1200,00	1000,00	600,00	71,00
20,00	8,00	10,00	10,00	2400,00	1223,00	-223,00	59,00
21,00	12,00	15,00	15,00	50,00	-600,00	-100,00	82,00
22,00	1,00	20,00	20,00	2000,00	650,00	60,00	70,00
23,00	5,00	19,00	19,00	3858,00	2088,00	1936,00	73,00
24,00	4,00	11,00	11,00	1400,00	500,00	2500,00	70,00
25,00	3,00	3,00	3,00	700,00	1200,00	-2200,00	88,00
26,00	23,00	7,00	7,00	-100,00	2200,00	-705,00	64,00
27,00	6,00	4,00	4,00	3000,00	1300,00	1880,00	79,00
28,00	22,00	20,00	20,00	6000,00	1200,00	-1100,00	58,00
29,00	37,00	2,00	obito	1664,00	1568,00	3062,00	100,00
30,00	3,00	15,00	obito	2000,00	500,00	1800,00	83,00
31,00	17,00	3,00	obito	3200,00	1150,00	1680,00	80,00
32,00	17,00	20,00	20,00	2000,00	4700,00	4500,00	77,00
33,00	17,00	22,00	22,00	3300,00	3300,00	2100,00	77,00
34,00	24,00	20,00	20,00	1500,00	1400,00	500,00	74,00
35,00	6,00	2,00	2,00	-950,00	-1500,00	1900,00	68,00
36,00	16,00	18,00	18,00	5100,00	2600,00	2600,00	91,00
37,00	4,00	14,00	14,00	550,00	-300,00	270,00	65,00
38,00	2,00	5,00	5,00	2000,00	530,00	-2300,00	94,00
39,00	4,00	10,00	10,00	1800,00	100,00	1250,00	72,00

<b>IDENT.</b>	<b>HEM2</b>	<b>HEM3</b>	<b>BHHD1</b>	<b>BHHD2</b>	<b>BHHD3</b>	<b>DVA1</b>	<b>DVA2</b>
1,00	100,00	92,00	-150,00	200,00	1450,00	2,00	
2,00	47,00	82,00	-1400,00	-2000,00	-450,00	2,00	1,00
3,00	100,00	103,00	-1300,00	-2300,00	-2100,00	1,00	1,00
4,00	70,00		-1000,00			1,00	1,00
5,00	76,00	100,00	400,00	0,00	500,00	1,00	1,00
6,00	65,00		-500,00	-400,00		1,00	1,00
7,00	86,00	91,00	220,00	-1600,00	-1300,00	1,00	1,00
8,00	77,00	68,00	-500,00	-2000,00	-3000,00	1,00	1,00
9,00	85,00	92,00	0,00	100,00	-1000,00	1,00	1,00
10,00	76,00	80,00	-1000,00	-1400,00	-1000,00	1,00	1,00
11,00	61,00	68,00	-2000,00	-2000,00	-2000,00	1,00	1,00
12,00	72,00	84,00	-1800,00	-1300,00	-1700,00	1,00	1,00
13,00	76,00	84,00	0,00	500,00	-200,00	1,00	1,00
14,00	65,00	68,00	-200,00	-760,00	600,00	1,00	1,00
15,00	50,00	71,00	0,00	150,00	1800,00	1,00	1,00
16,00	87,00	74,00	2000,00	1800,00	1400,00	1,00	1,00
17,00	116,00	116,00	400,00	2300,00	1500,00	1,00	1,00
18,00	72,00	77,00	-500,00	-1000,00	0,00	1,00	1,00
19,00	78,00	76,00	0,00	-500,00	0,00	1,00	1,00
20,00	58,00	76,00	1100,00		170,00	1,00	1,00
21,00	84,00	89,00	-1900,00	-1700,00	-1000,00	1,00	1,00
22,00	70,00	80,00	-200,00	-1250,00	250,00	1,00	1,00
23,00	77,00			900,00	2465,00	1,00	1,00
24,00	72,00	76,00	0,00	0,00	1000,00	1,00	1,00
25,00	90,00	85,00	200,00	300,00	-500,00	1,00	1,00
26,00	76,00	103,00	1500,00	100,00		1,00	1,00
27,00	74,00	84,00	100,00	1300,00	0,00	1,00	1,00
28,00	60,00	80,00	200,00	-740,00	-1500,00	1,00	1,00
29,00	79,00	78,00	50,00	700,00		1,00	1,00
30,00	70,00	75,00	-500,00	-1500,00	-1700,00	1,00	1,00
31,00	85,00	82,00	2500,00	2000,00	400,00	1,00	1,00
32,00	81,00	94,00	0,00	-500,00	-2700,00	1,00	1,00
33,00	67,00	83,00	-750,00	-1550,00		1,00	1,00
34,00	72,00	70,00	0,00	1250,00	500,00	1,00	2,00
35,00	70,00	85,00	600,00	400,00		1,00	1,00
36,00	76,00	82,00	0,00	1000,00	1200,00	1,00	1,00
37,00	72,00	74,00	-2000,00	-1900,00	-1500,00	1,00	1,00
38,00	95,00	84,00	500,00	940,00	3200,00	1,00	1,00
39,00	7,00	81,00	500,00	0,00	500,00	1,00	1,00

<b>IDENT.</b>	<b>DV3</b>	<b>apache</b>	<b>sofa</b>	<b>pO2/fiO2</b>	<b>PEEP</b>	<b>Pinsp</b>	<b>Tempo UTI em dias</b>
1,00		33,00	17,00	88,00	11,00	30,00	26,00
2,00	2,00	37,00	15,00	168,00	15,00	32,00	13,00
3,00	1,00	38,00	22,00	97,00	14,00	30,00	22,00
4,00		45,00	23,00	80,00	15,00	32,00	1,00
5,00	1,00	40,00	19,00	196,00	11,00	32,00	6,00
6,00	1,00	43,00	21,00	80,00	10,00	30,00	2,00
7,00	1,00	29,00	20,00	121,00	14,00	3,00	16,00
8,00	1,00	31,00	20,00	110,00	15,00	33,00	24,00
9,00	1,00	36,00	16,00	140,00	12,00	30,00	36,00
10,00	1,00	36,00	20,00	172,00	10,00	28,00	12,00
11,00	1,00	32,00	20,00	200,00	14,00	30,00	17,00
12,00	1,00	34,00	19,00	183,00	10,00	30,00	46,00
13,00	1,00	35,00	18,00	100,00	12,00	30,00	9,00
14,00	1,00	35,00	8,00	180,00	14,00	30,00	24,00
15,00	1,00	30,00	21,00	160,00	12,00	30,00	17,00
16,00	1,00	30,00	15,00	140,00	12,00	30,00	17,00
17,00	1,00	34,00	20,00	183,00	10,00	30,00	13,00
18,00	1,00	32,00	20,00	150,00	12,00	30,00	16,00
19,00	1,00	33,00	19,00	190,00	10,00	30,00	14,00
20,00	1,00	40,00	16,00	141,00	12,00	30,00	39,00
21,00	1,00	40,00	22,00	115,00	12,00	30,00	36,00
22,00	1,00	39,00	21,00	140,00	10,00	30,00	30,00
23,00	1,00	35,00	16,00	83,00	15,00	32,00	29,00
24,00	1,00	40,00	20,00	100,00	12,00	30,00	23,00
25,00	2,00	33,00	18,00	183,00	10,00	30,00	5,00
26,00	1,00	24,00	16,00	150,00	14,00	30,00	16,00
27,00	1,00	38,00	16,00	100,00	12,00	32,00	5,00
28,00	1,00	34,00	18,00	138,00	8,00	28,00	20,00
29,00	1,00	46,00	22,00	70,00	14,00	32,00	3,00
30,00	1,00	32,00	23,00	50,00	15,00	35,00	16,00
31,00	1,00	36,00	20,00	128,00	14,00	30,00	6,00
32,00	1,00	36,00	15,00	116,00	10,00	28,00	49,00
33,00	1,00	38,00	19,00	70,00	10,00	30,00	40,00
34,00	2,00	35,00	18,00	180,00	10,00	25,00	31,00
35,00	2,00	32,00	18,00	200,00	12,00	30,00	10,00
36,00	1,00	32,00	17,00	190,00	10,00	28,00	40,00
37,00	1,00	35,00	22,00	100,00	12,00	30,00	52,00
38,00	1,00	41,00	19,00	180,00	13,00	32,00	11,00
39,00	1,00	35,00	20,00	160,00	10,00	30,00	16,00

IDENT.	Tempo Hosp em			OBITO DIAS	Ur_dia01	Ur_dia02	Ur_dia03
	dias	VM	Óbito				
1,00	31,00	16,00	2,00		216,00	117,00	35,00
2,00	31,00	9,00	2,00		119,00	89,00	47,00
3,00	34,00	12,00	2,00		180,00	55,00	0,00
4,00	1,00	1,00	1,00	1,00	294,00	223,00	
5,00	6,00	6,00	1,00	6,00	205,00	72,00	100,00
6,00	2,00	2,00	1,00	2,00	411,00	259,00	
7,00	24,00	9,00	2,00		165,00	71,00	0,00
8,00	31,00	10,00	2,00		204,00	214,00	91,00
9,00	42,00	15,00	2,00		133,00	200,00	125,00
10,00	19,00	8,00	2,00		111,00	110,00	157,00
11,00	23,00	9,00	2,00		211,00	230,00	0,00
12,00	58,00	20,00	2,00		248,00	110,00	169,00
13,00	19,00	5,00	2,00		87,00	84,00	68,00
14,00	29,00	9,00	2,00		240,00	168,00	109,00
15,00	21,00	8,00	2,00		307,00	256,00	162,00
16,00	18,00	7,00	2,00		360,00	244,00	158,00
17,00	20,00	7,00	2,00		214,00	142,00	157,00
18,00	23,00	9,00	2,00		198,00	115,00	110,00
19,00	22,00	8,00	2,00		169,00	145,00	162,00
20,00	69,00	15,00	2,00		262,00	88,00	132,00
21,00	42,00	9,00	2,00		390,00	133,00	159,00
22,00	37,00	14,00	2,00		206,00	78,00	110,00
23,00	30,00	13,00	2,00		151,00	43,00	68,00
24,00	47,00	14,00	2,00		276,00	200,00	168,00
25,00	13,00	2,00	2,00		156,00	72,00	70,00
26,00	23,00	9,00	2,00		361,00	156,00	125,00
27,00	13,00	4,00	2,00		208,00	188,00	90,00
28,00	20,00	8,00	2,00		159,00	88,00	34,00
29,00	3,00	3,00	1,00	3,00	287,00	207,00	
30,00	16,00	16,00	1,00	16,00	258,00	242,00	113,00
31,00	6,00	6,00	1,00	6,00	234,00	226,00	59,00
32,00	76,00	15,00	2,00		70,00	36,00	69,00
33,00	68,00	22,00	2,00		95,00	32,00	48,00
34,00	43,00	9,00	2,00		322,00	118,00	180,00
35,00	18,00	4,00	2,00		100,00	47,00	
36,00	50,00	18,00	2,00		88,00	82,00	33,00
37,00	60,00	10,00	2,00		176,00	59,00	143,00
38,00	22,00	5,00	2,00		95,00	56,00	106,00
39,00	25,00	10,00	2,00		305,00	181,00	154,00

IDENT.	Ur_dia04	Ur_dia05	Ur_dia06	Ur_dia07	Ur_dia08	Ur_dia09	Ur_dia10
1,00	22,00	19,00	46,00	37,00	55,00	75,00	151,00
2,00	40,00	47,00					
3,00	0,00	122,00	0,00	141,00	94,00	0,00	152,00
4,00							
5,00	69,00	42,00	91,00				
6,00							
7,00	53,00	125,00	130,00	11,00	91,00	121,00	106,00
8,00	162,00	148,00					
9,00	120,00	90,00	0,00	72,00	86,00	130,00	89,00
10,00	112,00	107,00					
11,00	113,00	86,00	107,00	101,00	85,00	90,00	117,00
12,00	135,00	94,00	125,00	115,00	101,00	98,00	112,00
13,00							
14,00	138,00	106,00	128,00	112,00	114,00	104,00	99,00
15,00	109,00	62,00	69,00	57,00			
16,00	154,00	123,00	98,00	135,00	116,00	88,00	79,00
17,00	141,00	143,00	117,00	94,00	100,00		
18,00	142,00	94,00	90,00	106,00	114,00	116,00	95,00
19,00	136,00	112,00	122,00	94,00	100,00		
20,00	65,00	129,00	175,00	125,00	11,00	102,00	59,00
21,00	73,00	106,00	90,00	117,00	115,00	113,00	100,00
22,00	61,00	70,00	57,00	110,00	110,00	95,00	104,00
23,00	85,00	95,00	124,00	143,00	226,00	161,00	116,00
24,00	99,00	88,00	78,00	85,00	68,00	90,00	56,00
25,00							
26,00	112,00	161,00	130,00	78,00			
27,00	102,00						
28,00	41,00	35,00	85,00	65,00	65,00	110,00	124,00
29,00							
30,00	47,00	82,00	118,00	73,00	77,00	56,00	82,00
31,00							
32,00	64,00	78,00	103,00	172,00	104,00	84,00	69,00
33,00	121,00	0,00	116,00	82,00	168,00	132,00	221,00
34,00	62,00	72,00	114,00	109,00	84,00	96,00	129,00
35,00							
36,00	49,00	57,60					
37,00	140,00	144,00	141,00	58,00	0,00	95,00	46,00
38,00	120,00	99,00	137,00	200,00	114,00	129,00	79,00
39,00	120,00	128,00	102,00	134,00	112,00	126,00	83,00

IDENT.	Ur_dia11	Ur_dia12	Ur_dia13	Ur_dia14	Ur_dia15	Ur_dia16	Ur_dia17
1,00	109,00	98,00	76,00	81,00	70,00		
2,00							
3,00	0,00	174,00	0,00	183,00	126,00		
4,00							
5,00							
6,00							
7,00							
8,00							
9,00	97,00	58,00	80,00				
10,00							
11,00							
12,00	90,00	110,00	109,00	135,00	96,00	92,00	101,00
13,00							
14,00							
15,00							
16,00	106,00	90,00	93,00				
17,00							
18,00	110,00						
19,00							
20,00							
21,00	105,00	92,00	96,00	104,00	108,00		
22,00	56,00	93,00	73,00	48,00	61,00	41,00	50,00
23,00	158,00	161,00	128,00	148,00	162,00	189,00	93,00
24,00	50,00						
25,00							
26,00							
27,00							
28,00	226,00	107,00	89,00	176,00	126,00	189,00	134,00
29,00							
30,00	119,00	150,00	102,00	135,00	112,00		
31,00							
32,00	110,00	93,00	76,00	90,00	91,00	65,00	60,00
33,00	86,00	134,00	120,00	164,00	106,00	141,00	87,00
34,00	117,00	115,00	134,00	122,00	104,00	102,00	111,00
35,00							
36,00							
37,00	104,00	106,00	73,00	62,00			
38,00	110,00	95,00	97,00	123,00	50,00	74,00	43,00
39,00							

IDENT.	Ur_dia18	Ur_dia19	Ur_dia20	t1	IL-1b	t2	IL-1b	t3	IL-1b	delta 0-24	IL-1b
1,00					1,00		0,09				-0,91
2,00											
3,00					0,47		0,61		1,07		0,14
4,00											
5,00					2,13						
6,00											
7,00					0,09						
8,00					0,00						
9,00											
10,00											
11,00											
12,00	89,00	93,00	77,00								
13,00					0,68		2,45				-1,77
14,00											
15,00					1,08		5,43				-4,35
16,00					0,00						
17,00											
18,00					67,04						
19,00					0,00		0,10		0,54		0,10
20,00					48,96		104,14		137,23		55,18
21,00					1,08						
22,00	36,00	38,00	32,00		0,26						
23,00	158,00	123,00	90,00		0,00		0,06				0,06
24,00					0,27		0,00				0,27
25,00					0,00		0,00				0,00
26,00					0,56		0,00		0,22		-0,34
27,00					1,23		0,17		0,35		-1,06
28,00	188,00	52,00	46,00		0,50		0,58				0,08
29,00											
30,00											
31,00											
32,00	70,00	77,00	71,00		0,36		0,40				0,04
33,00	82,00	61,00	84,00		2,20		7,12		2,55		4,92
34,00	96,00	115,00	110,00								
35,00					0,00						
36,00					0,45		0,05				-0,40
37,00											
38,00	48,00				0,58		0,89				0,31
39,00					0,00						

IDENT.	delta 24-			delta 0-			delta 24-	
	48 IL-1b	t1 IL-5	t2 IL-5	t3 IL-5	24 IL-5	48 IL-5	t1 IL-6	
1,00		0,73	0,88		0,15		96,61	
2,00								
3,00	0,46	2,82	2,03	3,81	-0,79	1,78	30,88	
4,00								
5,00		0,66					0,45	
6,00								
7,00		0,16					28,67	
8,00		0,72					10,49	
9,00								
10,00								
11,00								
12,00								
13,00		0,79	2,71		1,92		1289,05	
14,00								
15,00		10,53	16,83		6,30		0,70	
16,00		12,47	0,64		-11,83		40,06	
17,00								
18,00		1,40					0,00	
19,00	0,44	0,70	1,63	2,75	0,93	1,12	15,49	
20,00	33,09	1,14	3,41	3,70	2,27	0,29	354,80	
21,00		97,65					224,50	
22,00		0,66	0,52		-0,14		7,94	
23,00		0,48	0,76		0,28		52,41	
24,00		0,94	3,14		2,20		101,94	
25,00		1,24	2,23		0,99		4,94	
26,00	-0,22	3,16	3,01	4,98	-0,15	1,97	75,35	
27,00	-0,18	0,96	1,28	1,55	0,32	0,27	0,00	
28,00		1,61	4,47		2,86		796,42	
29,00		0,06	6,75		6,69			
30,00		4,92						
31,00								
32,00		0,38	0,23		0,15		81,34	
33,00	-4,57	3,12	2,60	3,96	-0,52	1,36	244,10	
34,00								
35,00		0,44						
36,00		0,59	0,37		-0,22		148,51	
37,00								
38,00		0,79	0,87		0,08		752,56	
39,00		0,91	0,56		-0,35			

<b>IDENT.</b>	t1 IL-6	t1 IL-6	delta 0- 24 IL-6	delta 24- 48 IL-6	t1 IL-7	t2 IL-7	t3 IL-7
1,00	15,81		80,80		2,73	1,20	
2,00							
3,00	1,27	39,96	-29,61	38,69	1,80	1,03	1,00
4,00							
5,00					0,13		
6,00							
7,00					1,84		
8,00					0,51		
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00	13,24		-1275,81		2,21	10,06	
14,00							
15,00	13,31		-12,61		0,00	1,60	
16,00	0,30				0,54	0,42	
17,00							
18,00					2,38		
19,00	109,92	381,70	94,43	271,78	0,15	0,00	0,86
20,00					3,50	4,86	2,20
21,00					2,52		
22,00	0,00		-7,94		0,13	0,09	
23,00	47,37		-5,04		0,03	0,81	
24,00					3,63	1,02	
25,00	2,79		-2,15		1,08	0,00	
26,00	70,68	33,32	-4,67	-37,36	7,03	0,45	0,31
27,00	20,76	24,97	20,76	-4,21	2,25	2,33	
28,00	20,19		-776,23		7,92	1,94	
29,00					0,48	0,29	
30,00					0,31		
31,00							
32,00	42,92	-38,92			1,22	0,62	
33,00	359,66	29,55	115,56	-330,11	1,31	2,54	3,83
34,00							
35,00					0,12		
36,00	18,94		-129,57		2,15	2,52	
37,00							
38,00					0,33	1,22	
39,00					0,42	0,04	

<b>IDENT.</b>	delta 0- 24 IL-7	delta 24- 48 IL-7	t1 IL-8	t1 IL-8	t1 IL-8	delta 0- 24 IL-8	delta 24- 48 IL-8
1,00	1,53		734,45	361,52		-372,93	
2,00							
3,00	0,77	0,03	122,15	65,12	96,40	-57,03	31,28
4,00							
5,00			25,98				
6,00							
7,00			109,55				
8,00			169,30				
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00	7,85		567,57	70,18		-497,39	
14,00							
15,00	1,60	1,60	23,62	31,50		7,88	
16,00	0,12	0,42	39,64	73,52			
17,00							
18,00	2,38		0,00				
19,00	0,15	-0,71	61,45	71,58	393,98	10,13	322,40
20,00	1,36	-2,66	64,10	65,97	35,32	1,87	
21,00			52,65				
22,00	-0,04		138,12	44,05		-94,07	
23,00	0,78		42,56	43,71		1,15	
24,00	-2,61		30,08	45,62		15,54	
25,00	-1,08		20,18	28,93		-8,75	28,93
26,00	-6,58	-0,14	121,40	30,20	62,03		
27,00	0,08		672,79	50,44	48,89	-622,35	-1,55
28,00	-5,98		78,17	19,20		-58,97	
29,00	-0,19		36,56	17,19		-19,37	
30,00			36,29				
31,00							
32,00	-0,60		285,17	193,33		-91,84	
33,00	1,23	-1,29	0,00	200,36		-200,36	
34,00							
35,00			63,81				
36,00	0,37		238,88	34,57			
37,00							
38,00	0,89		629,37	184,91		-444,46	
39,00	-0,38		27,40	26,25		-1,15	

IDENT.	t1 IL-10	t2 IL-10	t3 IL-10	delta 0-24 IL-10	delta 24-48 IL-10	t1 IL-15	t2 IL-15
1,00	16,50					18,70	4,28
2,00							
3,00	8,49	4,67	7,26	-3,82	2,59	16,44	11,99
4,00							
5,00	3,22					13,52	
6,00							
7,00	34,68					4,93	
8,00	23,30					2,69	
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00	5,70	7,06		1,36		11,01	17,55
14,00							
15,00	2,07	7,49		5,42		3,79	10,92
16,00	63,69					2,69	0,00
17,00							
18,00	684,29					42,04	
19,00						0,00	0,00
20,00	564,51	279,29	317,48	-285,22	-38,19	220,16	333,24
21,00	726,71					23,90	
22,00	5,13	0,00		-5,13		1,27	0,00
23,00							
24,00						2,69	0,00
25,00							
26,00						12,15	3,02
27,00	18,69	4,29	18,73	-14,40	14,44	10,68	7,74
28,00	9,03	2,81		-6,22	2,81	15,03	12,82
29,00	0,00	1,63					
30,00							
31,00							
32,00	16,85	51,27		34,42		4,16	16,65
33,00	5,78	21,85	5,98	16,07	-15,87	10,30	48,91
34,00							
35,00							
36,00	4,45	0,00		-4,45	0,00	3,73	
37,00							
38,00	12,96	145,94		132,98		4,96	23,12
39,00						0,00	3,38

<b>IDENT.</b>	t3 IL-15	delta 0-24IL-15	delta 24-48IL-15	t1 IL-17	t2 IL-17	t3 IL-17	delta 0-24 IL-17
1,00		14,42	4,28	8,90	2,54		6,36
2,00							
3,00	6,44	4,45	5,55	4,73	3,47	0,00	1,26
4,00							
5,00		13,52					
6,00							
7,00		4,93		3,47			
8,00		2,69		3,23			
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00		6,54		6,28	6,08		-0,20
14,00							
15,00		7,13		2,83	3,67		0,84
16,00		-2,69		0,00	5,79		5,79
17,00							
18,00				12,80			
19,00	4,34	0,00	4,34	4,46	0,00	5,74	-4,46
20,00	334,08	113,08	0,84	8,41	8,93	6,43	0,52
21,00				5,00			
22,00		-1,27		3,18	0,00		-3,18
23,00				0,00	4,85		4,85
24,00		-2,69		3,08	0,00		-3,08
25,00				2,81	0,00		-2,81
26,00	-8,53	9,13	-5,51	9,55	3,50	5,49	-6,05
27,00	11,76	-2,94	4,02	9,99	2,44	3,62	-7,55
28,00		-2,21		6,43	5,89		-0,54
29,00							
30,00				3,60			
31,00							
32,00		12,49		3,25	3,18		-0,07
33,00	8,63	38,61	-40,28	12,23	10,29	12,73	-1,94
34,00							
35,00				1,80			
36,00				4,60			
37,00							
38,00		18,16		2,22	5,66		3,44
39,00		3,38		6,92	2,59		-4,33

<b>IDENT.</b>	delta 24-48 IL-17	t1 Eotaxin	t2 Eotaxin	t3 Eotaxin	delta 0-24 Eotaxin	delta 24-48 Eotaxin	t1 G-CSF
1,00		15,89	3,22		-12,67		182,15
2,00							
3,00	3,47	3,45	0,00	2,86	-3,45	2,86	17,40
4,00							
5,00		11,48					9,78
6,00							
7,00		11,94					21,87
8,00		4,45					26,46
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00		10,50	23,40		12,90		0,00
14,00							
15,00		6,33	9,03		2,70		7,20
16,00		0,00	3,40		3,40		25,10
17,00							
18,00		44,15					
19,00	5,74	2,74	2,74	7,25	0,00	4,51	21,44
20,00	-2,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	35,63
21,00		43,68					26,52
22,00		4,12	4,07		-0,50		10,47
23,00		0,00	4,45		4,45		29,38
24,00		6,15	2,08		-4,07		503,43
25,00		2,86	2,42		-0,44		2,33
26,00	1,99	17,69	4,45	3,91	-13,24	-0,54	223,29
27,00	1,18	11,13	4,76	7,52	-6,37	2,76	0,00
28,00		16,03	8,99		-7,04		39,27
29,00		0,00	0,00		0,00		12,63
30,00		0,00					2,19
31,00							
32,00		6,98	15,93		8,95		
33,00	2,44	15,61	55,32	20,09	39,71	-35,23	
34,00							
35,00		1,66					2,13
36,00		8,99					644,55
37,00							
38,00		8,65	22,86		14,21		0,00
39,00		0,00	10,50		10,50		8,15

IDENT.	G-CSF		delta 0-		delta 24-		IFN-g	
	t2	t3	24G-CSF	48G-CSF	t1	t2	t2	t2
1,00	43,27		-138,88		22,33	20,90		
2,00								
3,00	5,63	9,78	-11,77	4,15	10,92			
4,00								
5,00					8,75			
6,00								
7,00					2,70			
8,00					0,00			
9,00								
10,00								
11,00								
12,00								
13,00	35,58		35,58		11,31	28,66		
14,00								
15,00	28,65		21,45		134,63	304,88		
16,00	19,89		-5,21		24,20	1,37		
17,00								
18,00					1407,65			
19,00	22,46	32,26	1,02	9,80	5,14	8,15	18,82	
20,00	81,51	75,15	45,88	-6,36	691,58	953,94	1013,12	
21,00					63,90			
22,00	0,00		-10,47		5,14	2,11		
23,00	30,21		0,83		1,87	3,04		
24,00	28,03		-475,40		9,55	9,55		
25,00	0,00		-2,33		2,11	0,00		
26,00	5,14	3,38	-218,15		11,51	2,58	2,46	
27,00	52,01	15,31	52,01	-36,70	19,00	8,35	9,94	
28,00	11,39		-27,88		12,66	5,88		
29,00	11,04		1,59		0,00	9,84		
30,00					2,46			
31,00								
32,00					8,65	9,75		
33,00					37,26	87,15	50,26	
34,00								
35,00					0,00			
36,00	651,93		7,38		9,05	5,03		
37,00								
38,00	20,53		20,53		10,92	16,15		
39,00	2,86		-5,29		1,37	2,81		

<b>IDENT.</b>	delta 0- 24 IFN-g	delta 24- 48 IFN-g	t1 IP-10	t2 IP-11	t3 IP-12	delta 0- 24 IP-10	delta 24- 48 IP-10
1,00	-1,43		1391,01	868,66		-522,35	
2,00							
3,00			459,73	542,60	475,67	82,87	-66,93
4,00							
5,00			2083,70				
6,00							
7,00			1018,08				
8,00			420,18				
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00	17,35		313,92	334,79		20,87	
14,00							
15,00	170,25		334,08	506,77		172,69	
16,00	-22,83	1,37	199,86	303,76		103,90	
17,00							
18,00							
19,00	3,01	10,67	261,00	382,19	758,49	121,19	376,30
20,00	262,36	59,00	911,51	432,50	1094,97	-479,01	662,47
21,00			931,86				
22,00	-3,03		235,89	372,78		136,89	
23,00	1,17		254,42	203,83		-50,59	
24,00	0,00		880,83	451,90		-428,93	
25,00	-2,11	0,00	391,73	599,83		208,10	
26,00	-8,93	0,12	176,09	303,44	294,00	127,35	
27,00	-10,65	1,59	381,83	405,72	597,02	23,89	191,30
28,00	-6,78		913,33	915,73		2,40	
29,00	9,84		319,77	627,03		-307,26	
30,00			233,37				
31,00							
32,00	1,10		763,28	0,00		-763,28	
33,00	49,89	-36,89	416,89	192,48	253,10	-224,41	60,62
34,00							
35,00			377,03				
36,00	-4,02		351,65	352,55		0,00	
37,00							
38,00	5,23		424,44	1000,19		575,75	
39,00	1,44		304,12	0,00		-304,12	

IDENT.	t1	MCP-	t2	MCP-	t3	MCP-	delta 0-	delta 24-	t1	t2
	1		1		1		24 MCP-	48 MCP-	PDGF-bb	PDGF-bb
1,00	129,23		28,54				-100,69		250,69	53,65
2,00										
3,00	75,32		28,19		58,27		-47,13	30,08	119,04	69,60
4,00										
5,00	46,76								59,88	
6,00										
7,00	197,05								228,72	
8,00	28,31								105,39	
9,00										
10,00										
11,00										
12,00										
13,00	39,93		77,34				37,41		99,25	671,44
14,00										
15,00	134,46		181,41				46,95		9,08	39,34
16,00	0,00		50,15				50,15		8,65	85,90
17,00										
18,00									137,58	
19,00	80,22		56,66		79,44		-23,56	22,78	28,38	4,70
20,00	134,23		249,06		238,06		114,83	-11,00		
21,00	637,51								274,34	
22,00	64,33		48,86				-15,47		15,19	19,32
23,00	33,27		52,22				18,95		320,53	156,78
24,00	68,44		44,31				-24,13		82,54	31,51
25,00	45,44		50,06				4,62		69,93	4,21
26,00	134,94		64,88		61,28		-70,06	-4,00	321,25	89,77
27,00	1214,84		137,31		132,96		-1077,53	4,35	273,84	82,80
28,00	463,67		27,35				-436,32		331,53	545,89
29,00	14,82		30,42				15,60		5,86	28,29
30,00	50,75								39,32	
31,00										
32,00	29,95		25,89				-4,06		36,15	26,72
33,00	0,00		278,14		121,42		278,14		94,61	292,07
34,00										
35,00	49,96								33,61	
36,00	80,31		26,87				-53,44		73,15	83,50
37,00										
38,00	331,50		42,87				-288,63		34,96	363,80
39,00	123,34		34,73				-88,61		92,86	182,15

<b>IDENT.</b>	t3 PDGF-bb	delta 0- 24 PDGF-bb	delta 24- 48 PDGF-bb	t1 MIP- 1b	t2 MIP- 1b	t3 MIP- 1b	delta 0- 24 MIP- 1b
1,00		-197,04		38,59	15,92		-22,67
2,00							
3,00	23,70	-49,44	45,90	11,98	9,78	11,53	-2,20
4,00							
5,00				44,41			
6,00							
7,00				117,08			
8,00				7,24			
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00		572,19		23,38	27,01		3,63
14,00							
15,00		30,26		3,61	7,02		
16,00		77,25		29,26	14,34		
17,00							
18,00		-137,58		0,00			
19,00	96,03	-23,68	91,33	8,78	6,25	25,79	-2,53
20,00				32,39	44,14	44,45	11,75
21,00				38,72			
22,00		4,13		17,18	7,54		
23,00		-163,75		2,40	10,64		8,24
24,00		-51,03		6,37	4,45		
25,00		-65,72		4,91	4,09		
26,00	82,52	-231,48	-7,25	20,58	7,52	10,33	-13,60
27,00	184,62	-191,04	101,82	16,54	4,69	22,23	-11,85
28,00		214,36		38,07	39,99		1,92
29,00		22,43		7,98	6,59		-1,39
30,00				7,03			
31,00							
32,00		-9,43		16,24	25,80		9,56
33,00	393,26	197,46		19,11	57,68	31,70	38,57
34,00							
35,00				9,76			9,76
36,00		10,35		19,91	14,60		-5,01
37,00							
38,00		328,84		20,71	23,86		3,15
39,00		89,29		6,93	21,95		15,02

IDENT.	delta 24-				delta 0-	delta 24-	
	48 MIP- 1b	t1 RANTES	t2 RANTES	t3 RANTES	24 RANTES	48 RANTES	t1 TNF-a
1,00		176,90	69,06		-107,84		13,95
2,00							
3,00	1,75	93,83	80,17	72,44	-13,66	-7,73	0,00
4,00							
5,00		222,22					0,00
6,00							
7,00		206,65					0,00
8,00		123,28					0,00
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00		124,86	192,65		67,79		7,30
14,00							
15,00		44,94	86,73		41,79		7,85
16,00		78,29	63,92		-14,37		0,00
17,00							
18,00		359,03					54,84
19,00	19,54	56,13	25,79	97,07	-30,34	71,28	0,00
20,00	0,29						173,48
21,00		153,46					0,00
22,00		65,55	75,97		10,42		0,00
23,00		71,50	85,74		14,24		0,00
24,00		114,56	55,72		-58,84		0,00
25,00		85,01	82,28		-2,73		0,00
26,00	2,81	131,61	92,45	72,97	-39,16	-19,48	0,00
27,00	17,54	96,71	84,21	118,87	-12,50	34,66	6,64
28,00		199,20	0,00		-199,20		6,09
29,00		39,06	85,01		45,95		0,00
30,00		61,21					0,00
31,00							
32,00		129,94	154,37		24,43		0,00
33,00	-25,98	91,56					10,01
34,00							
35,00		68,64					0,00
36,00		88,48	77,69		-10,79		7,63
37,00							
38,00		116,44	438,62		322,18		7,41
39,00		59,86	219,87		160,01		0,00

<b>IDENT.</b>	t2 TNF-a	t3 TNF-a	delta 0- 24 TNF-a	delta 24- 48 TNF-a	t1 VEGF	t1 VEGF	t1VEGF
1,00	0,00		-13,95		49,70	24,47	
2,00							
3,00	0,00		0,00		15,73	14,56	21,08
4,00							
5,00					20,07		
6,00							
7,00					13,73		
8,00					3,60		
9,00							
10,00							
11,00							
12,00							
13,00	13,68		6,38		38,97	56,32	
14,00							
15,00	14,29		6,44		5,34	11,60	
16,00	0,00		0,00		11,93	9,42	
17,00							
18,00					39,60		
19,00	0,00		0,00		6,15	2,99	26,09
20,00	235,73	274,66	62,25	38,93	29,57	25,88	29,70
21,00					29,98		
22,00	0,00		0,00		8,43	2,92	
23,00	0,00		0,00		5,03	24,40	
24,00	0,00		0,00		7,79	18,76	
25,00	0,00		0,00		12,23	3,96	
26,00	0,00		0,00		61,80	21,92	0,00
27,00	0,00		-6,64		107,82	49,55	114,58
28,00	0,00		-6,09	0,00	18,49	42,26	
29,00	0,00		0,00		2,80	7,23	
30,00					10,34		
31,00							
32,00	8,73		8,73		13,02	24,92	
33,00	50,70	7,52	40,69	-43,18	34,26	114,91	130,20
34,00							
35,00					11,96		
36,00	0,00		-7,63		14,65	21,57	
37,00							
38,00	12,17		4,76	12,17	4,10	16,55	
39,00	0,00		0,00		9,66	13,59	

<b>IDENT.</b>	delta 0- 24 VEGF	delta 24-48 VEGF
1,00	-25,23	
2,00		
3,00	-1,17	6,52
4,00		
5,00		
6,00		
7,00		
8,00		
9,00		
10,00		
11,00		
12,00		
13,00	17,35	
14,00		
15,00	6,26	
16,00		
17,00		
18,00		
19,00	-3,16	23,10
20,00	-3,69	3,32
21,00	29,98	0,00
22,00		
23,00	19,37	
24,00		
25,00	-8,27	
26,00	-39,88	-21,92
27,00	-58,27	65,03
28,00	23,77	
29,00	4,43	
30,00		
31,00		
32,00	11,90	
33,00	-80,65	-15,29
34,00		
35,00		
36,00		
37,00		
38,00	12,45	
39,00		

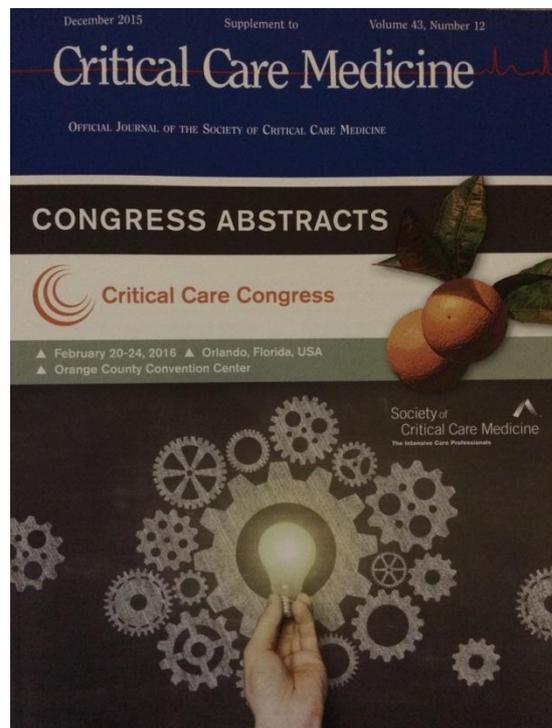
## ANEXO D – RESUMO “CONGRESS CRITICAL CARE MEDICINE”

978

### IMPACT OF DIFFERENT METHODS OF RENAL REPLACEMENT THERAPY IN WEIL SYNDROME

Sergio Cleto, Lucia Andrade

**Learning Objectives:** Leptospirosis is a health problem worldwide. Its most severe form, Weil’s disease, is a classic model of sepsis, provoking acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury (AKI), with associated mortality that remains unacceptably high. We previously described the effects of hemodialysis dose in Weil’s disease, using sustained low-efficiency dialysis (SLED), and demonstrated that early initiation of SLED followed by daily SLED significantly decreases mortality. However, the mode of clearance can also affect dialysis patient outcomes. Hemofiltration and hemodialysis can provide convective or diffusive clearance, respectively; hemofiltration reportedly provides greater clearance of medium-size and large molecules and thus might benefit critically ill AKI patients by clearing more large-molecule toxic inflammatory cytokines. Therefore, we compared the effects of convective clearance, using hemofiltration (SLEDf), and diffusive clearance, using hemodialysis (SLED), in Weil’s disease patients. **Methods:** In a prospective, randomized clinical trial, conducted in the ICU from 2009 through 2012, we compared two groups—SLED (n= 19) and SLEDf (n= 20)—evaluating demographic, clinical and biochemical parameters, as well as serum levels of interleukins, up to the 3rd day after admission. Both groups received early, daily dialysis. **Results:** All patients received norepinephrine and were on mechanical ventilation. Although clinical data, demographic profiles and severity (SOFA/APACHE scores) were similar, TNF- $\alpha$ , IL-2 and IL-5 were higher in SLEDf patients than in SLED patients. Over a 3-day period, IL-7, IL-17 and MCP-1 trended lower in SLEDf patients than in SLED patients. Duration of mechanical ventilation, length of ICU stay and mortality did not differ between the groups. In a logistic mortality model, the area under the ROC curve increased by 0.7 with advanced age; higher APACHE and SOFA score; higher serum urea and creatinine; lower pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; and higher peak inspiratory pressure (P<0.05 for all). **Conclusions:** The mode of dialysis clearance might not affect outcomes in Weil’s syndrome.



## ANEXO D – PUBLICAÇÃO " PLOS ONE"



RESEARCH ARTICLE

## Hemodiafiltration Decreases Serum Levels of Inflammatory Mediators in Severe Leptospirosis: A Prospective Study

Sérgio Aparecido Cleto<sup>1</sup>, Camila Eleutério Rodrigues<sup>2</sup>, Ceila Maria Malaque<sup>1</sup>, Jaques Sztajnbock<sup>1</sup>, Antônio Carlos Seguro<sup>2</sup>, Lúcia Andrade<sup>2\*</sup>

**1** Intensive Care Unit, Emílio Ribas Institute of Infectology, Sao Paulo, Brazil, **2** Division of Nephrology, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

