

# Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus\*

## Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome

MARIANGELA PIMENTEL PINCELLI<sup>1</sup> (TE SBPT), CARMEN SÍLVIA VALENTE BARBAS<sup>2</sup> (TE SBPT),  
CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO<sup>3</sup> (TE SBPT), LUIZA TEREZINHA MADIA DE SOUZA<sup>4</sup>,  
LUÍS TADEU MORAES FIGUEIREDO<sup>5</sup>

A síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus é uma doença de conhecimento relativamente recente e frequentemente fatal, apresentando-se como síndrome do desconforto respiratório agudo. No Brasil, desde o primeiro surto, relatado em novembro/dezembro de 1993, em Juquitiba, 226 casos já foram registrados pela Fundação Nacional da Saúde. A doença afeta indivíduos previamente hígidos, apresentando-se com pródromo febril e sintomas semelhantes aos de um resfriado comum, podendo rapidamente evoluir para edema pulmonar, insuficiência respiratória aguda e choque. A hemoconcentração e a plaquetopenia são comuns da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus, e o quadro radiológico típico é de um infiltrado intersticial bilateral difuso, que progride rapidamente para consolidações alveolares, paralelamente à piora do quadro clínico. A mortalidade inicial era em torno de 75% e declinou para aproximadamente 35%, nos últimos anos. Os pacientes que sobrevivem geralmente recuperam-se completamente, cerca de uma semana após o estabelecimento do quadro respiratório. O agente causal, não reconhecido até há pouco, foi identificado como um hantavírus, cujo reservatório natural são animais roedores da família *Muridae*, subfamília *Sigmodontinae*. O tratamento específico antiviral ainda não é bem estabelecido, estando em estudo a eficácia de ribavirina. Cuidados de terapia intensiva como ventilação mecânica e monitoramento hemodinâmico invasivo são necessários nas formas mais graves da doença. Essas medidas, se instituídas precocemente, podem melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. (*J Pneumol* 2003;29(5):309-24)

**Descritores** – Síndrome pulmonar por hantavírus/diagnóstico. Infecções por hantavírus/diagnóstico. Brasil.

Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome is a recently identified and often fatal disease, which presents as acute respiratory distress syndrome (ARDS). Since the first outbreak, in Nov/Dec 1993, in Juquitiba, Brazil, 226 cases have been registered by FUNASA (National Health Foundation).<sup>(4)</sup> The disease occurs in previously healthy subjects, presenting with fever and symptoms similar to the common cold, and may rapidly evolve to pulmonary edema, respiratory failure and shock. Hemoconcentration and thrombocytopenia are common features, and the typical radiological finding is a bilateral diffuse interstitial infiltrate that evolves to alveolar consolidations in parallel to the worsening of the clinical condition. Initially, mortality was around 75%, but it declined to approximately 35% in the last few years. Patients who survive usually recover completely, about a week after the onset of the respiratory symptoms. The causal agent is a previously unrecognized hantavirus whose natural reservoirs are rodents of the family *Muridae*, sub-family *Sigmodontinae*. Specific antiviral treatment for hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome has not yet been well established, and the efficacy of ribavirin is currently being studied. Intensive care, including mechanical ventilation and invasive hemodynamic monitoring, is required for the more severe presentations of the disease. These measures may improve the prognosis and survival of patients with hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome if started early in the course of the disease.

**Key words** – Hantavirus pulmonary syndrome/diagnoses. Hantavirus infections/diagnoses. Brazil.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

1. Mestre e Doutoranda em Pneumologia. Médica Pneumologista e Intensivista. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.
2. Livre-Docente da Disciplina de Pneumologia. Assistente da UTI Respiratória. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.
3. Livre-Docente da Disciplina de Pneumologia. Chefe da UTI Respiratória. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

4. Diretora do Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz.

5. Livre-Docente. Responsável pela Unidade Multidepartamental de Pesquisa em Virologia.

*Endereço para correspondência* – Rua Dona Maria Jacinta, 241, 10º andar, sala 102 – 13561-120 – São Carlos, SP. Tel.: (16) 270-1667; e-mail: mariangelapincelli@telefonica.com.br

**Recebido para publicação em 25/4/03. Aprovado, após revisão, em 11/6/03.**

## INTRODUÇÃO

A síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus foi reconhecida pela primeira vez em 1993, na região semi-árida do Sudoeste dos EUA, onde se avizinham os Estados de Arizona, Novo México, Colorado e Utah.<sup>(1-3)</sup> A mortalidade nesse surto inicial foi de aproximadamente 80%.<sup>(2)</sup> Na ocasião, após numerosos testes diagnósticos, observou-se que o soro dos pacientes reagia contra hantavírus já conhecidos, por causarem febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) na Eurásia.<sup>(1-3)</sup> A fraca reatividade sorológica sugeria tratar-se de um hantavírus ainda não reconhecido até então. Cerca de oito semanas após o comunicado dos primeiros casos, conseguiu-se determinar que a doença era causada por um outro hantavírus,<sup>(4)</sup> causador de doença humana com quadro clínico muito distinto da FHSR e que foi chamada inicialmente de síndrome de hantavírose pulmonar<sup>(2,3,5-7)</sup> e, posteriormente, após a determinação da existência de colapso cardiocirculatório associado à alta letalidade da síndrome, conveniou-se chamá-la de síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH).<sup>(3,8)</sup>

O vírus causador, analisado a partir de amplificação gênica de partículas virais de materiais de necropsia, foi denominado inicialmente *Four Corners*, *Muerto Canyon* ou *Little Water*, em alusão às localidades de onde se originaram os casos.<sup>(4-7)</sup> Entretanto, após reclamação da população local, preocupada com a reputação das localidades ao serem relacionadas a vírus tão letal, optou-se por denominá-lo *Sin Nombre*, como uma forma de trocadilho.<sup>(7,9,10)</sup>

Também em 1993, conseguiu-se determinar o animal reservatório do vírus *Sin Nombre*: um roedor conhecido como rato veadeiro (*deer mouse* – *Peromyscus maniculatus*), capturado nas proximidades das moradias dos doentes acometidos.<sup>(4,11,12)</sup> No roedor o vírus determina infecção crônica, aparentemente sem causar doença. As partículas virais são eliminadas através da saliva, fezes e, especialmente, urina do animal.<sup>(12)</sup>

### Hantavírus e roedores-reservatório

Hantavírus são RNA vírus esféricos, envelopados, medindo cerca de 80 a 120nm. O RNA viral é de fita simples, trissegmentado e com polaridade negativa. Os segmentos de RNA são denominados: L (*large* – grande) que codifica a transcriptase viral, M (*medium* – médio) que codifica as glicoproteínas da cápside e S (*small* – pequeno) responsável pela codificação da proteína da nucleocápside viral.<sup>(2-4,7)</sup>

O nome hantavírus refere-se ao Hantaan, primeiro vírus do gênero, descrito em 1976 e que foi isolado de um roedor na Coreia, nas proximidades do rio com esse mesmo nome.<sup>(13)</sup> Esse vírus causou cerca de 3.700 casos de

---

### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

ALT – Alanina transaminase  
DHL – Desidrogenase láctica  
FHSR – Febre hemorrágica com síndrome renal  
Funasa – Fundação Nacional de Saúde  
PAF – Fator de ativação plaquetária  
RT-PCR – Reação de polimerização em cadeia para a transcriptase reversa  
SDRA – Síndrome de desconforto respiratório agudo  
SPCVH – Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus  
TNF – Fator de necrose tumoral

---

FHSR, doença anteriormente conhecida como febre hemorrágica da Coreia e que acometeu a tropa dos Estados Unidos, que ali lutou na década de 50.<sup>(14,15)</sup>

Atualmente, a FHSR tem incidência de 100 a 200 mil casos anuais, particularmente na China. Na Ásia, os hantavírus encontram-se vinculados principalmente aos roedores da subfamília *Muridae* e na Europa, aos da subfamília *Arvicolinae*.<sup>(14-16)</sup>

Dentre os hantavírus da Eurásia, o hospedeiro primário do vírus *Hantaan* é o rato do campo – *Apodemus agrarius*. O vírus *Dobrava*, também causador de FHSR grave na Ásia e na Europa do Leste, associa-se ao roedor *Apodemus flavicollis* e o vírus *Seoul* determina uma forma menos grave de doença, com fatalidade menor que 1%, a qual tem sido identificada principalmente na Ásia, tendo como hospedeiro primário o *Rattus norvegicus*. Também o vírus *Puumala* é responsável por uma forma leve de FHSR, especialmente na Escandinávia e Europa Oriental e possui como hospedeiro primário o roedor *Clethrionomys glareolus*.<sup>(14-16)</sup>

Nas Américas, após 10 anos de estudos sobre a SPCVH, são conhecidos vários hantavírus. Na América do Norte o vírus *Sin Nombre* parece ser o causador da maioria dos casos de SPCVH,<sup>(14-18)</sup> enquanto que na América do Sul o vírus *Andes* está implicado na determinação da maioria dos casos, no Chile e na Argentina.<sup>(20-23)</sup> Diferenças filogenéticas entre as espécies de hantavírus associam-se, diretamente, à distância geográfica entre os locais onde os vírus foram detectados.<sup>(19-21,24,25)</sup>

Os hantavírus causadores de SPCVH encontram-se associados a roedores silvestres americanos da família *Muridae*, subfamília *Sigmodontinae*. Esta subfamília contém cerca de 430 espécies. Compreende roedores selvagens diferentes daqueles conhecidos no ambiente urbano, originários do Velho Mundo, como o rato doméstico, o rato negro e o rato norueguês (estes últimos da subfamília *Murinae*). No entanto, algumas espécies selvagens da subfamília *Sigmodontinae* podem infestar habitações rurais e áreas suburbanas.<sup>(26-28)</sup> Um terceiro grupo de roedores, da subfamília *Arvicolinae*, relaciona-se a outros hantavírus, os quais não causam SPCVH.<sup>(12,18,29,30)</sup>

O principal hospedeiro do vírus *Sin Nombre* é o rato veadeiro (*Peromyscus maniculatus*), roedor disseminado nas áreas rurais da maior parte do território norte-americano, especialmente a oeste do Rio Mississippi.<sup>(12,18,19,30)</sup> Além do *Sin Nombre*, outros hantavírus causadores da SPCVH na América do Norte são o vírus *New York*, associado ao rato de pata branca (*Peromyscus leucopus*), o vírus *Black Creek Canal*, cujo hospedeiro é o ratinho do algodão (*Sigmodon hispidus*) e o vírus *Bayou*, que infecta o rato do arroz (*Oryzomys palustris*). O vírus *Prospect Hill*, também encontrado nos EUA, não se associa a doenças humanas.<sup>(14,15,17,18)</sup>

Numerosas espécies de hantavírus têm associação com a SPCVH na América do Sul: *Juquitiba*, *Castelo dos Sonhos* e *Araraquara* (Brasil);<sup>(25)</sup> *Laguna Negra* (Bolívia e Paraguai); *Oran*, *Lechiguanas* e *Bermejo* (Norte e Centro da Argentina), *Andes* (Chile e Argentina).<sup>(21-23,26,27)</sup> No Brasil, detectaram-se anticorpos contra hantavírus em *Akodon sp* (rato da mata), *Oligoryzomys sp* (ratinho do arroz) e *Bolomys lasiurus sp* (rato do rabo peludo).<sup>(28,31)</sup>

Os hantavírus parecem ter sua evolução estreitamente relacionada com o roedor reservatório e parece haver uma surpreendente co-evolução entre o vírus e o roedor hospedeiro através de milhares de anos.<sup>(24,27,28)</sup> Encontram-se fragmentos genéticos do vírus incorporados no RNA mitocondrial dos roedores.<sup>(24)</sup>

Os hantavírus pertencem à família viral *Bunyaviridae*. Ao contrário do que ocorre com os demais gêneros dessa família, não há evidências de transmissão por vetores artrópodes no gênero *Hantavirus*<sup>(14,15)</sup>.

### Transmissão

A presença de hantavírus na saliva de roedores infectados e a importante sensibilidade destes roedores à inoculação viral por via intramuscular fazem supor que a transmissão horizontal, de roedor para roedor, deva ocorrer, possivelmente associada à competição por alimento entre os indivíduos da mesma espécie, geralmente em períodos de escassez que se seguem a períodos de grande fertilidade.<sup>(3,11,29,32,33)</sup> Tal ocorrência dar-se-ia quando, a condições de grande e rápida reprodução de roedores, sucede-se escassez alimentar que leva à maior competição pela limitação de nutrientes. Durante o surto da região de *Four Corners*, 30% dos ratos capturados apresentavam-se infectados.<sup>(29,30)</sup> Os ratos machos adultos são os mais infectados, provavelmente por seu comportamento mais competitivo e agressivo.<sup>(11,27-29)</sup>

A transmissão de hantavírus para o homem ocorre pela inalação de partículas virais aerossolizadas, presentes nos excrementos e saliva dos roedores.<sup>(11,12,18,29)</sup> Embora infrequente, haveria também contágio por mordedura de animais contaminados, inoculação em pele ou mucosas apresentando solução de continuidade ou, ainda, inges-

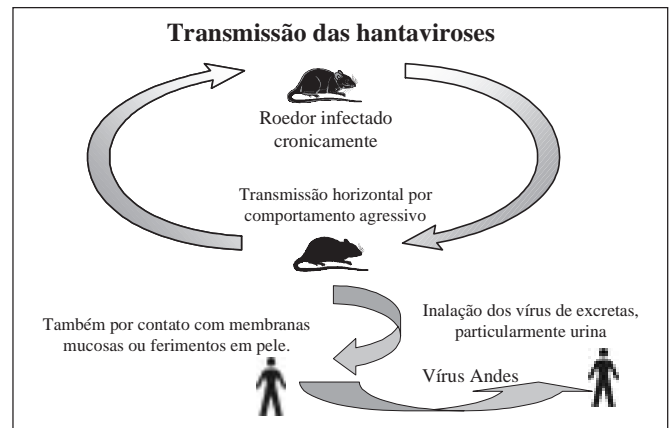


Figura 1 – Modos de transmissão das hantavíroses

tão de água ou alimentos contaminados pelo vírus<sup>(11,29)</sup> (Figura 1).

Embora nos roedores os hantavírus possam causar infecção por toda a vida, há um período de maior eliminação das partículas virais, que é de três a oito semanas pós-infecção. Outros pequenos mamíferos, predadores dos roedores, como cachorros, gatos e coiotes, também podem-se infectar, mas têm menor probabilidade de transmitir hantavírus para outros animais e seres humanos. No entanto, animais domésticos podem trazer roedores infectados capturados para o contacto com os seres humanos.<sup>(2,3,29,30,33,34)</sup>

Em 1996, descreveu-se um surto por vírus *Andes* nas proximidades de Bariloche, Argentina. Após estudos epidemiológicos e filogenéticos, pôde-se confirmar que houve transmissão interpessoal do vírus, inclusive para cinco médicos e funcionários de serviço de saúde. Duas pessoas contaminaram-se em Buenos Aires, após transferência de pacientes da localidade inicial para hospital, nesta cidade, sem que tivessem visitado o local inicial do surto, o que despertou a suspeita, logo após confirmada, de transmissão interpessoal da SPCVH.<sup>(35,36)</sup>

### Epidemiologia

Apesar de a descrição inicial da síndrome ter-se dado nos EUA, a América do Sul superou a do Norte em número de casos da SPCVH, principalmente pelas ocorrências na Argentina, Brasil e Chile<sup>(34)</sup> (OPAS, 2001 – Figura 2). Há evidências de que a infecção por vírus *Andes* em áreas suburbanas da Argentina e Chile possa ter estado presente e não identificada já há longo tempo.<sup>(28)</sup>

No mesmo ano em que foi descrita a SPCVH, em 1993, relatou-se o primeiro surto no Brasil, na região de Juquitiba, em área recém-desmatada da Serra do Mar, onde moravam três irmãos que contraíram a doença no intervalo de poucos dias. Este surto inicial resultou na morte de dois dos pacientes e na identificação do vírus *Juquitiba*.

ba.<sup>(37)</sup> Posteriormente, ainda no Estado de São Paulo, observaram-se novos casos em Araraquara e Franca e ainda em Castelo dos Sonhos, no Estado do Mato Grosso, tendo sido identificados novos vírus do gênero *Hantavirus*.<sup>(25,32-34,38)</sup>

Dados fornecidos pela Funasa permitem delinear o perfil epidemiológico da doença no Brasil. Nos anos iniciais, os casos relatados predominavam no Estado de São Paulo. Em 2000 e 2001, observou-se grande número de casos no Paraná<sup>(39)</sup> e em Santa Catarina e no ano de 2002 houve distribuição mais homogênea dos casos nos Estados do Sul e Sudeste do país<sup>(38)</sup> (Figura 3).

O Estado com maior número de casos é o Paraná, devido ao importante surto de 2000/2001, seguido por São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Santa Catarina (Figura 4).<sup>(38,39)</sup> De outubro de 1993 a outubro de 2002 foram notificados 226 casos de SPCVH no Brasil. Observou-se número crescente de notificações da SPCVH e menor mortalidade nos anos mais recentes (Figura 5). A casuística brasileira mostra mortalidade média de cerca de 34%. Não há predomínio quanto ao sexo e à faixa etária

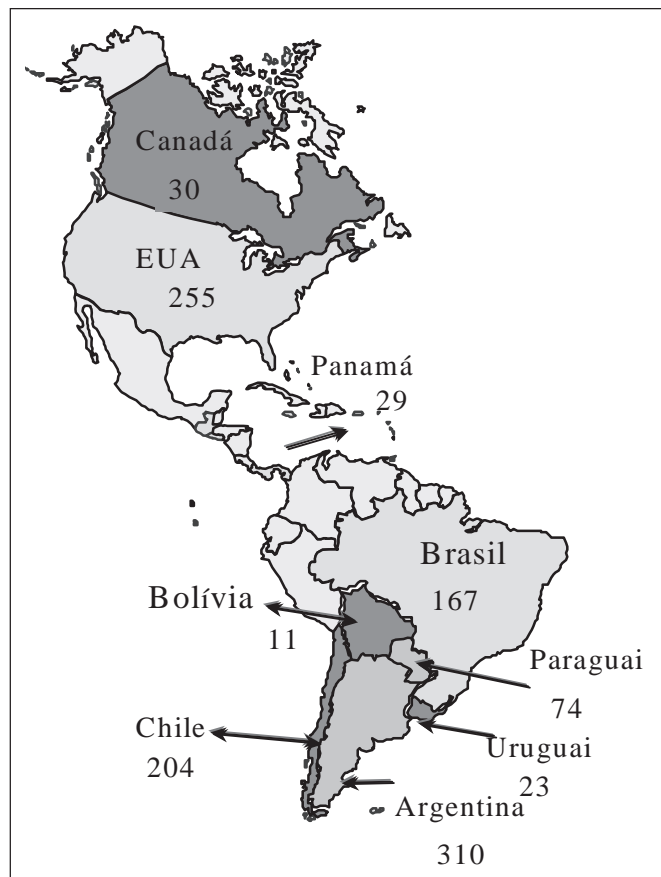


Figura 2 – Número de casos de SPCVH por países nas Américas, até 2001 (modificado da fonte: [www.paho.org/English/HCP/HCT/EER/Hantavirus2002.htm](http://www.paho.org/English/HCP/HCT/EER/Hantavirus2002.htm))

mais afetada é a de adultos jovens, refletindo, talvez, a exposição a roedores durante a atividade laboral.<sup>(38,39)</sup>

Múltiplos fatores devem ser levados em conta no estudo epidemiológico desta zoonose emergente para que se

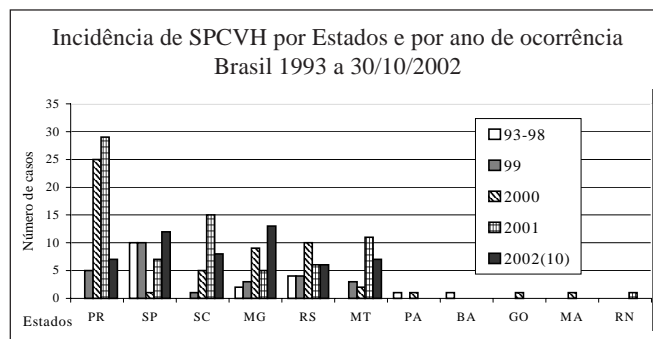


Figura 3 – Distribuição dos casos de SPCVH no Brasil, segundo ano e local de ocorrência

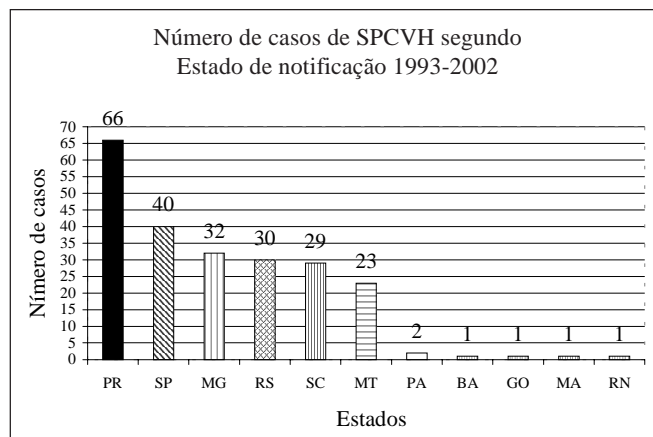


Figura 4 – Distribuição dos casos de SPCVH no Brasil, segundo o Estado de notificação

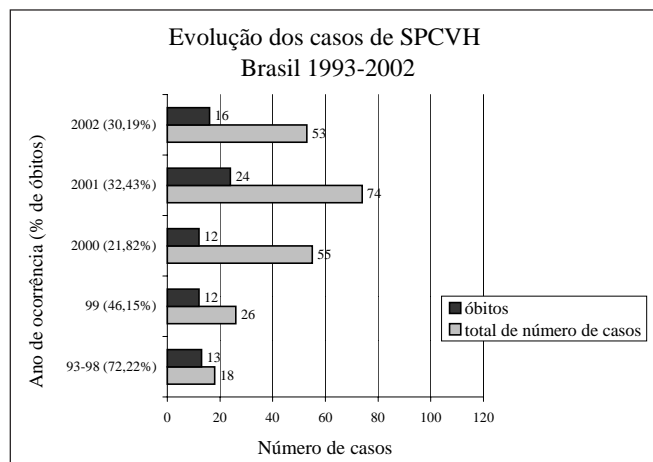


Figura 5 – Evolução dos casos de SPCVH no Brasil



entenda seu surgimento. São importantes o estudo geográfico e histórico da região, sua ocupação espacial, as estruturas de trabalho e produção, o padrão migratório, a composição étnica, a dinâmica do comportamento dos roedores e suas relações com os diferentes vírus, além de alterações do ecossistema e de seus determinantes ambientais.<sup>(20,28,31-33,40)</sup> Estudos com captura de roedores silvestres no Estado de São Paulo mostraram que *Akodon sp* (rato da mata), *Oligoryzomys sp* (ratinho do arroz) e principalmente *Bolomys lasiurus* (rato do rabo peludo) têm sido encontrados apresentando anticorpos séricos para hantavírus e, provavelmente, seriam os reservatórios destes agentes causadores de SPCVH.<sup>(25,28,31)</sup>

A ocorrência de casos estaria associada a aumento populacional ou modificação comportamental das populações de roedores silvestres, provavelmente por desequilíbrio em seus nichos ecológicos causado pela atividade humana. No Estado de São Paulo, a maioria dos casos de SPCVH costuma ocorrer entre abril e julho, período que corresponde ao início da estação seca, ao início da safra da cana-de-açúcar, com queimadas em canaviais e, também, à época do aparecimento de sementes no capim braquiária, muito apreciadas como alimento pelos roedores silvestres.<sup>(28,31-34,41,42)</sup> No Estado do Paraná determinou-se que atividades agrícolas relacionadas ao *Pinus* constituem importante fator de risco para a aquisição da SPCVH, que costuma ocorrer, predominantemente, no segundo semestre.<sup>(39)</sup>

Nos EUA, observou-se que algumas situações relacionam-se epidemiologicamente com a SPCVH e estão resumidos no Quadro 1.<sup>(3,11,26,29,30,43)</sup>

<b>QUADRO 1</b> <b>Situações relacionadas com a SPCVH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de roedores na habitação</li> <li>- Ocupação ou limpeza de locais previamente fechados onde haja infestação ativa por roedores</li> <li>- Limpeza de silos ou outras construções externas</li> <li>- Manipulação de excretas ou "ninhos" de roedores</li> <li>- Residência ou visita a locais onde tenha havido aumento no número de roedores ou casos de SPCVH</li> <li>- Manipulação de roedores sem utilização de luvas</li> <li>- Conservação de roedores selvagens aprisionados como animais de estimação ou como objetos de pesquisa</li> <li>- Manipulação de equipamentos e maquinaria estocados em locais infestados</li> <li>- Exposição a dejetos de roedores em acampamentos e excursões</li> <li>- Dormir ao relento, em contacto com o terreno</li> <li>- Aragem ou plantio manual</li> </ul>

Nas condições ambientais os vírus provavelmente sobrevivem por período menor que uma semana em ambientes internos e por período menor ainda se expostos à luz do sol, em áreas externas.<sup>(42,43)</sup>

Os hantavírus brasileiros associados à SPCVH foram detectados principalmente por amplificação de parte do genoma utilizando a RT-PCR (reação em cadeia de polimerização com a transcriptase reversa). Os fragmentos genômicos virais tiveram seus nucleotídeos seqüenciados e comparados com os de outros hantavírus, previamente conhecidos, em análises filogenéticas. Analisados por essa metodologia, os vírus *Araraquara* e *Castelo dos Sonhos* mostraram homologia genômica de 78,5% quando comparados com os vírus sul-americanos *Andes* e *Laguna Negra*, confirmando assim ser realmente hantavírus.<sup>(25)</sup> Além disso, os vírus *Araraquara* e *Castelo dos Sonhos* mostraram entre si uma homologia genômica de 78,9 a 82,8%, sugerindo ser dois vírus distintos que circulam no país em regiões distantes, possivelmente com diferentes roedores-reservatório.<sup>(25)</sup>

Seqüências nucleotídicas de amplicons obtidos por RT-PCR a partir do sangue de casos da SPCVH ocorridos na região de Ribeirão Preto, SP, mostraram alta homologia com o hantavírus *Araraquara* (87,7% a 96,5%), sugerindo ser este o vírus responsável pela doença naquela região.<sup>(44)</sup>

Curiosamente, estudos soroepidemiológicos analisando os níveis de infecção por hantavírus na população da região de Ribeirão Preto, SP, não corroboraram os dados epidemiológicos, observados nos pacientes com SPCVH, que mostram clara ligação com atividades ou contato com o meio rural. Em 1999, realizou-se inquérito sorológico que detectou anticorpos IgG contra antígenos recombinantes da proteína N do vírus *Sin Nombre* por método de ELISA, no qual se testaram 567 soros, com o achado de positividade em 1,23% deles.<sup>(45)</sup> Tais resultados sugerem não ser rara a infecção por hantavírus, na região de Ribeirão Preto, sendo sua freqüência mais que duas vezes maior do que a observada nos Estados Unidos, em populações com alto risco de infecção por estes microorganismos.<sup>(3,43)</sup>

Também foi possível entrevistar seis dos sete pacientes que apresentaram anticorpos para hantavírus, neste inquérito sorológico, observando-se que todos negaram doenças pulmonares graves progressivas. Sugere-se, por essa observação, que a hantavirose possa produzir infecções humanas, manifestas de forma subclínica ou de forma mais branda que as originalmente descritas na região.<sup>(28,32,33,41,44-46)</sup>

Em 2001, dando continuidade a este estudo, realizou-se inquérito sorológico aleatório populacional no município de Jardinópolis. Participaram do estudo 818 indivíduos com 15 a 70 anos de idade. Observou-se que 14,3%

dos participantes apresentavam anticorpos IgG para o hantavírus *Andes* detectado por ELISA.<sup>(32,46)</sup> Não se observou predominância de soropositividade associada a sexo, idade, referência a contato com roedores ou antecedente de pneumonia grave. Esses resultados fazem supor que infecções por hantavírus sejam freqüentes, na região do estudo e, possivelmente, também em outras regiões do país. Esses resultados também poderiam indicar a coexistência de outro tipo de hantavírus, que causaria infecções humanas de menor gravidade ou subclínicas, que não seriam suspeitadas ou diagnosticadas. Ou, ainda, poder-se-ia supor ser a doença grave, SPCVH, uma forma mais rara e determinada por algum fator, talvez genético, presente em uma minoria de indivíduos, dentro do vasto contingente de infectados.<sup>(32,42,44-46)</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apesar de no Brasil contabilizarmos mais de duas centenas de casos da SPCVH, apenas algumas séries clínicas foram relatadas.<sup>(32,33,37,47,48)</sup> Utilizaremos como casuística o somatório destas séries, de forma a melhor analisar o quadro clínico da SPCVH em nosso meio. Ressaltamos a série de 14 pacientes estudados em Ribeirão Preto<sup>(32,33)</sup> e outra incluindo oito casos provenientes de Uberaba.<sup>(47)</sup> Também os três pacientes iniciais de Jujuitiba<sup>(37)</sup> e um caso de Anajatuba<sup>(48)</sup> serão considerados de forma a traçar as semelhanças e peculiaridades da apresentação da SPCVH no Brasil.

## PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O estudo de pacientes com exposição bem definida e isolada a roedores permitiu estabelecer o período de incubação da SPCVH entre nove e 33 dias, com mediana de 14 a 17 dias. Também, determinaram-se atividades e comportamentos de risco para a aquisição da doença.<sup>(49)</sup>

## FASE PRODRÔMICA

A evolução da SPCVH mostrou-se similar na maioria dos pacientes relatados no Brasil. Os sinais e sintomas no início do quadro incluíam febre, astenia e cefaléia. Na fase prodrômica os pacientes não apresentavam tosse, coriza, ou outros sintomas respiratórios. Também nesta fase, ocorriam calafrios, náuseas e vômitos, não sendo incomum a dor abdominal e a diarreia.

Nos EUA, em série de 44 pacientes relatados por Zaki *et al.*<sup>(50)</sup> a duração do pródrômo febril foi de três dias em média, e precedeu a procura de auxílio médico. Os sintomas mais freqüentemente relatados também foram febre e mialgia. Transtornos gastrointestinais como náuseas, vômitos e dores abdominais ocorreram em cerca de 50%

dos casos. Nas epidemias de SPCVH causadas pelo vírus *Andes*, na Argentina, também observaram-se pródromos com febre, mialgia e queda do estado geral. Nesses pacientes, os sintomas gastrointestinais mostraram-se mais raros (5%).<sup>(20,22,23)</sup>

A mialgia nos casos brasileiros, ao contrário do observado nos causados pelo vírus *Sin Nombre*,<sup>(51)</sup> esteve presente em apenas 38% dos casos.<sup>(32,33)</sup>

Na fase prodrômica ocorre viremia e os níveis de antígenos são tão elevados como na AIDS e na hepatite C, mas, apesar disso, é difícil o isolamento de hantavírus a partir de materiais biológicos provenientes de seres humanos.<sup>(52,53)</sup>

## FASE CARDIOPULMONAR

Após o terceiro dia de doença, surge, geralmente, tosse seca, que posteriormente se torna produtiva, com escarro róseo, mucossanguinolento e dispnéia, que inicialmente é de leve intensidade, mas que na maioria dos casos, em menos de 24 horas, evolui para insuficiência respiratória grave, necessitando muitas vezes da instituição de suporte ventilatório<sup>(3,32-34,42,51)</sup> (Tabela 1).

Nos casos ocorridos no Brasil, a dispnéia aos mínimos esforços ou de repouso acompanhava-se de tosse com eliminação de secreção rósea, estertoração pulmonar, taquicardia e hipotensão arterial, seguidas por colapso cardiocirculatório. Nesta fase da doença, além da hipoxemia, eleva-se o hematócrito, observa-se leucocitose com desvio à esquerda, linfócitos anormais ao esfregaço de sangue periférico e ocorre plaquetopenia. Também elevam-se os níveis de creatinina sérica, geralmente por diminuição do fluxo sanguíneo renal.<sup>(32-34,47)</sup>

O aparecimento do edema agudo de pulmões e da depressão miocárdica, nos pacientes com SPCVH, associam-se à intensa reação imunológica com produção de anticorpos neutralizantes do vírus e, também à ativação da resposta celular com liberação de citocinas, fator de ativação plaquetária (PAF) e fator de necrose tumoral (TNF).<sup>(52-54)</sup>

As anormalidades laboratoriais observadas incluem, principalmente: elevação do hematócrito, leucocitose com desvio à esquerda, linfócitos anormais ao esfregaço e plaquetopenia. Pode ocorrer elevação moderada das enzimas ALT (alanina-transaminase) e DHL (desidrogenase lática).<sup>(18,32-34,51)</sup>

As formas de infecção por hantavírus na América do Sul incluem apresentações clínicas que variam de infecções assintomáticas e formas leves de doença à SPCVH. A ocorrência de acometimento renal foi observada em muitos casos. Entre 30% e 70% dos casos causados por vírus *Andes* apresentaram transtornos hemorrágicos de magnitude variável e 6% desenvolveram insuficiência renal, necessitando de diálise transitória.<sup>(20-22)</sup>

Quanto às formas mais graves de acometimento cardiopulmonar, Crowley *et al.*, em 1998, através da análise retrospectiva dos casos tratados no Hospital Universitário da Universidade de Novo México (centro de referência para os pacientes da região de *Four Corners*), determinaram que a presença de qualquer um dos seguintes achados: índice cardíaco < 2,5L/min/m<sup>2</sup>, concentração de lactato sérico > 4,0mmol/L, atividade elétrica cardíaca sem pulsação ou fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular, e choque refratário à administração de volume e de aminas vasoativas, relacionava-se com mortalidade de 100%.<sup>(55)</sup>

### FASE DE CONVALESCENÇA

A convalescença dos pacientes com SPCVH, especialmente daqueles que necessitaram de intubação orotraqueal com ventilação mecânica, costuma ser prolongada, levando algumas semanas, principalmente devido à espoliação nutricional conseqüente à doença grave e, também, conseqüente a pneumonias hospitalares.<sup>(3,18,33,34)</sup>

A avaliação médica tardia dos casos de SPCVH tem mostrado seqüelas como fadiga crônica e restrição da função pulmonar, com repercussões na qualidade de vida de mais que 30% dos pacientes na América do Norte.<sup>(56)</sup>

No Brasil, dois pacientes que sobreviveram à SPCVH, de ambos os sexos e com 16 anos e 31 anos, foram ambos reavaliados, 30 meses após o quadro agudo. Eles não referiram nenhuma intercorrência ou queixa após a alta hospitalar. Ao exame clínico não se evidenciou nenhuma alteração patológica. Tomografias de tórax de ambos os pacientes foram normais e testes de função pulmonar também mostraram resultados dentro dos limites da normalidade.<sup>(32)</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fazem diagnóstico diferencial com a SPCVH: as pneumonias virais, como a por Influenza e pelo Sarampo, as pneumonias atípicas por *Mycoplasma* e *Legionelose*, a *Leptospirose*, *Febre Q*, *Tularemia*, a *Peste Septicêmica*, a *Histoplasmose*, *Dengue Hemorrágico* e, nos pacientes imunocomprometidos, a pneumonia por *Pneumocystis carinii* e as infecções por citomegalovírus, *Cryptococcus* e *Aspergillus*.<sup>(5,8,18,33,34,51)</sup>

A ausência de sintomas nasais como rinorréia, espirros e obstrução, durante a fase prodrômica, facilita o diferencial com viroses respiratórias altas.

Em nosso meio, a pneumonia por *Pneumocystis carinii* como primeira manifestação da AIDS e o *Dengue He-*

TABELA 1  
Apresentação clínica e desfecho dos casos de SPCVH relatados no Brasil

Paciente/série	Sexo	Idade	SaO <sub>2</sub> inicial AA (%)	Choque/hipotensão	Suporte ventilatório	Uso de AVA	Evolução
JQT1	M	18	NI	N	N	N	Cura
JQT2	M	20	NI	S	VM	S	Óbito
JQT3	M	16	NI	S	VM	NI	Óbito
RP1	M	55	61	S	VM	S	Óbito
RP2	M	38	53	S	VM	S	Óbito
RP3	M	54	96	N	VM	S	Óbito
RP4	M	26	NI	S	VM	S	Óbito
RP5	M	29	71	S	VM	S	Cura
RP6	F	13	72	S	VM	S	Cura
RP7	M	21	82	S	VM	S	Cura
RP8	M	32	73	N	VMF	N	Cura
ANJ1	F	19	NI	NI	NI	NI	Óbito
UB1	M	45	< 90% (paO <sub>2</sub> = 55)	S	VM	S	Óbito
UB2	F	22	< 90% (paO <sub>2</sub> = 40)	S	VM	S	Óbito
UB3	M	19	< 90% (paO <sub>2</sub> = 48)	S	VM	S	Óbito
UB4	M	47	< 90% (paO <sub>2</sub> = 48)	N	MF	N	Cura
UB5	M	62	< 90% (paO <sub>2</sub> = 50)	S	VM	S	Óbito
UB6	M	24	< 90% (paO <sub>2</sub> = 49)	S	MF	S	Cura
UB7	M	26	< 90% (paO <sub>2</sub> = 57)	S	MF	S	Cura
UB8	M	32	< 90% (paO <sub>2</sub> = 49)	S	MF	N	Cura

RP = casos relatados em Ribeirão Preto<sup>(8,9)</sup>, UB = casos relatados em Uberaba<sup>(48)</sup>, JQ = casos iniciais de Juquitiba<sup>(3)</sup>, ANJ = caso relatado em Ananjatuba<sup>(47)</sup>.  
M = Masculino; F = Feminino; NI = Não informado; S = sim, presença; N = não, ausência; AA = Ar ambiente; AVA = Aminas vasoativas; VM = Ventilação mecânica; MF = nebulização de ar enriquecido em O<sub>2</sub> por máscara facial.



Figura 6 – Radiografia de tórax de paciente com SPCVH, mostrando o infiltrado intersticial inicial

morrágico em casos com derrame pleural mostram-se importantes doenças para o diagnóstico diferencial com SPCVH.<sup>(32-34)</sup>

#### APRESENTAÇÕES ATÍPICAS

Recentemente, Passaro *et al.* descreveram um caso de pielonefrite que posteriormente evoluiu com insuficiência respiratória e óbito, sendo confirmado o diagnóstico de SPCVH pelo vírus *Sin Nombre*, através de sorologia positiva e seqüenciamento gênico viral, realizado pelo CDC.<sup>(57)</sup>

Zavasky *et al.*, em 1999, publicaram o relato de dois casos em que a infecção pelo vírus *Sin Nombre* não causou alterações respiratórias, alertando para a possibilidade de um mais amplo espectro da doença.<sup>(58)</sup>

Em nosso meio, como se pode inferir pelos inquéritos sorológicos populacionais e à semelhança do que ocorre em outros países da América do Sul,<sup>(21,27)</sup> deve haver formas mais brandas ou subclínicas da doença, que não são diagnosticadas.<sup>(32,42,45,46)</sup>

#### DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A caracterização e o reconhecimento das alterações radiológicas da SPCVH são importantes na identificação e auxiliam, ainda, na determinação do prognóstico da síndrome.<sup>(59)</sup>

Já em 1994, Ketai *et al.* publicaram estudo de uma série de 16 pacientes com quadro clínico e confirmação laboratorial de SPCVH,<sup>(60)</sup> conforme definição do CDC.<sup>(61)</sup> Em 13 desses pacientes (88%) foram observadas alterações radiológicas indicativas de edema intersticial na radiografia de tórax inicial, como: presença de linhas B de Kerley, espessamento peribronquiolar e borramento do



Figura 7 – Radiografia de tórax de paciente com forma grave de SPCVH mostrando infiltrados alveolares bilateralmente

contorno hilar pulmonar (Figura 6). Tais alterações são menos evidentes na SDRA e ajudam no diagnóstico diferencial.<sup>(62,63)</sup>

Outros três pacientes apresentavam radiografias de tórax inicialmente normais mas, nas 48 horas subsequentes, desenvolveram-se sinais de edema intersticial em todos os pacientes.<sup>(60)</sup>

Quatro pacientes manifestaram primordialmente doença intersticial durante todo o curso da doença e todos sobreviveram,<sup>(60)</sup> indicando que a não progressão para preenchimento alveolar pode ser um marcador de melhor prognóstico na SPCVH.

Seis pacientes possuíam radiografia de tórax inicial com alterações de preenchimento alveolar. Após as primeiras 48 horas, 11 pacientes apresentaram infiltrados alveolares bilaterais e extensos (assim considerados quando envolvendo mais da metade de ambos os campos pulmonares). Todos esses pacientes apresentaram quadro de desconforto respiratório, oito necessitaram suporte ventilatório artificial e seis faleceram,<sup>(60)</sup> indicando pior prognóstico nas formas extensas do acometimento alveolar (Figura 7).

Também todos os pacientes possuíam índice cardio-torácico menor que 55%, portanto, sem sinais de aumento das câmaras cardíacas. O pedículo vascular encontrava-se de tamanho normal em 14 pacientes<sup>(60,62)</sup> (considerada espessura normal de até 5,3cm na radiografia em pé e até 6,3cm nas radiografias em posição supina<sup>(64)</sup>).

Efusão pleural também é comum. Na série relatada esteve presente em 11 pacientes. Era já visível na radiografia inicial em dois e desenvolveu-se, nas primeiras 48 horas de observação, em nove pacientes.<sup>(60)</sup>

Como características distintivas da SDRA,<sup>(60)</sup> os autores salientaram a ausência de distribuição periférica do infiltrado alveolar e a presença de edema intersticial no início



da SPCVH. Estudo anterior<sup>(63)</sup> sobre alterações radiológicas na SDRA encontrou presença de espessamento peribronquiolar e linhas B de Kerley em menos de 10% de sua casuística. Também o aparecimento precoce de derrame pleural é raro na SDRA.<sup>(62,64)</sup>

O preenchimento alveolar subsequente aparece na maioria dos pacientes com hantavirose pulmonar e tende a ter distribuição basilar e peri-hilar ao invés de periférica, como mais frequentemente observado na SDRA.<sup>(62,63)</sup>

Em recente estudo, realizado no Canadá por Boroja *et al.*, não se observou mortalidade nos pacientes com formas não extensas de alterações radiográficas, em que houve predomínio de padrão intersticial ou interstício-alveolar.<sup>(59)</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ETIOLÓGICO

O diagnóstico laboratorial dos casos humanos de hantavirose, no Brasil, é comumente feito por método sorológico de ELISA, que visa a detecção de anticorpos principalmente do tipo IgM, associados a infecção recente. Tal diagnóstico é possível, mesmo na fase aguda da doença, porque os anticorpos, na SPCVH, surgem com o aparecimento dos sinais e sintomas.<sup>(2,3,23,27,33,34,43)</sup>

Métodos sorológicos que detectam anticorpos específicos, do tipo IgG, têm sido mais utilizados em inquéritos populacionais. Utilizam-se, nesses testes, antígenos dos hantavírus *Sin Nombre*<sup>(65)</sup> (EUA) ou *Andes* (Argentina).<sup>(66)</sup> Esses antígenos são produzidos por purificação direta do material viral, após inativação ou, preferencialmente, são proteínas recombinantes produzidas em bactérias, como a N ou a G1 da superfície viral. Ambas são importantes antígenos virais.

Outros métodos sorológicos menos utilizados no diagnóstico das hantavirose são: a imunofluorescência indireta com células infectadas por hantavírus em *spot-slides* e o *Western blot*.<sup>(67)</sup>

A metodologia de RT-PCR, que detecta o genoma de hantavírus em materiais clínicos, mostra-se extremamente útil e prática para o diagnóstico da SPCVH. Trata-se de metodologia simples, de rápida realização e que pode ser feita em laboratórios sem condições especiais de segurança, as quais são recomendadas para o isolamento de hantavírus em culturas celulares.<sup>(3,43)</sup> Para a RT-PCR, extrai-se o RNA do sangue total ou soro do paciente. Materiais provenientes de roedores também podem ser processados dessa forma. Em seguida, utilizando o extrato de RNA do material clínico, guiado por iniciador (*primer*) específico para uma região do genoma de hantavírus e com auxílio da enzima transcriptase reversa (RT), transforma-se o fragmento de genoma viral em DNA complementar e, este, por sua vez, orientado por um par de *primers*, é amplificado milhões de vezes pela reação em

cadeia da polimerase (PCR), em ciclos térmicos que utilizam a enzima termorresistente TaqDNA polimerase. A presença do segmento genômico viral amplificado pode, assim, ser detectada por uma simples reação de leitura química.

Para a realização de RT-PCR, deve-se encaminhar ao laboratório o material clínico em, no máximo, 12 horas após a coleta. As amostras devem ser conservadas à temperatura de geladeira comum (4°C) durante seu transporte. Também podem-se armazenar amostras, por longos períodos, em nitrogênio líquido ou em "freezers" a -70°C.<sup>(61)</sup>

O produto amplificado da PCR pode ter seus nucleotídeos seqüenciados e, por comparação com genomas conhecidos de hantavírus, pode-se obter informação sobre qual é o vírus causador do quadro ou pode-se determinar seu relacionamento filogenético com outros microorganismos do mesmo gênero, inclusive permitindo inferências quanto a seus roedores-reservatório.<sup>(3,25,27,28)</sup>

Todos os hantavírus causadores de SPCVH, no Brasil, tiveram seu genoma detectado por RT-PCR, não tendo havido isolamento viral em cultivo celular.<sup>(25,28,44)</sup>

A análise filogenética dos hantavírus das Américas mostra que os vírus brasileiros *Juquitiba*, *Castelo dos Sonhos*, *Araraquara* são muito semelhantes a outros hantavírus sul-americanos, particularmente ao vírus argentino *Andes* e ao *Laguna Negra*.<sup>(25)</sup>

O isolamento de hantavírus deve ser realizado em laboratório com equipamentos de segurança de nível 3, que protegem contra eventuais acidentes nos quais o microorganismo possa sair do recinto onde os materiais contaminados estão sendo processados e, também, protegem os trabalhadores do laboratório quanto à contaminação com estes microorganismos.<sup>(43,44)</sup> O isolamento viral, a partir de materiais biológicos de pacientes com SPCVH ou de roedores, costuma ser feito por inoculação destes materiais em cultura de células de rim de macaco verde africano: VERO-E6. Os vírus, assim eventualmente isolados, podem ser identificados por métodos de imunofluorescência ou de RT-PCR.<sup>(43,44,67,68)</sup>

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Como os métodos de diagnóstico definitivos para SPCVH, a saber, sorológicos e de detecção viral, não se encontram disponíveis em laboratórios de análise comuns, as alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas nos pacientes com SPCVH podem e devem servir como um indicador de alta suspeição para a doença.<sup>(3,18,27,32-34)</sup>

Koster *et al.*, em 2001, publicaram um estudo de 52 pacientes com SPCVH confirmada por testes sorológicos específicos. Analisaram o esfregaço de sangue periférico desses pacientes, comparando-os com 128 esfregaços em que a sorologia para SPCVH resultou negativa. Mostraram

que, durante a fase prodrômica, a plaquetopenia é a única anormalidade consistentemente observada, devendo ser interpretada como uma indicação para a realização das provas sorológicas específicas.<sup>(69)</sup> Adicionalmente determinaram que o encontro de quatro das cinco seguintes características apresentadas no Quadro 2 fazia com que se diagnosticasse a SPCVH com sensibilidade de 96% e

especificidade de 99%, não havendo falso-negativos entre os pacientes que futuramente evoluíram com formas mais graves, necessitando de internação em UTI. Determinaram também que a plaquetopenia era o único achado, consistentemente observado, durante a fase prodrômica da doença.<sup>(69)</sup>

Baseados nesse estudo e também nos dados epidemiológicos das alterações mais freqüentemente encontradas nos pacientes, em nosso meio, Figueiredo *et al.*<sup>(5,9,43)</sup> e Campos *et al.*<sup>(32,46)</sup> desenharam um fluxograma para a presunção diagnóstica da SPCVH (Figura 8).

A decisão de internação em ambiente de terapia intensiva tem-se mostrado importante na determinação da sobrevivência dos pacientes. Assim, tenta-se rastrear precocemente os casos de provável pior evolução clínica, para disponibilizar-lhes os suportes adequados de UTI.

Como anteriormente citado, o padrão radiológico de acometimento alveolar extenso determina mau prognóstico clínico,<sup>(59,60)</sup> bem como os quadros de falência hemodinâmica.<sup>(55)</sup>

Talvez um marcador precoce de gravidade possa ser a determinação da carga viral: Terajima *et al.*, em 1999, desenvolveram um ensaio quantitativo utilizando a técnica de reação de polimerização em cadeia (PCR), direcionada à transcriptase reversa viral, demonstrando a presença de grande número de partículas virais no sangue de

<b>QUADRO 2</b> <b>Alterações laboratoriais mais freqüentes encontradas nos pacientes com SPCVH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquetopenia (&lt; 150.000/<math>\mu</math>L)</li> <li>- Hemoconcentração (Ht &gt; 50 para o sexo masculino e &gt; 48 para o sexo feminino)</li> <li>- Mielocitose (neutrofilia com maior número de formas jovens)</li> <li>- Ausência de granulações tóxicas em neutrófilos e</li> <li>- Presença de mais de 10% de linfócitos com características morfológicas de imunoblastos (linfócitos com tamanho aumentado – de 15 a 25<math>\mu</math>m – duas a três vezes o diâmetro de um linfócito normal, com citoplasma abundante e basofílico, núcleo reticular e aumentado com cromatina uniforme e, usualmente, predominantes na periferia da lâmina de esfregaço sanguíneo).</li> </ul>

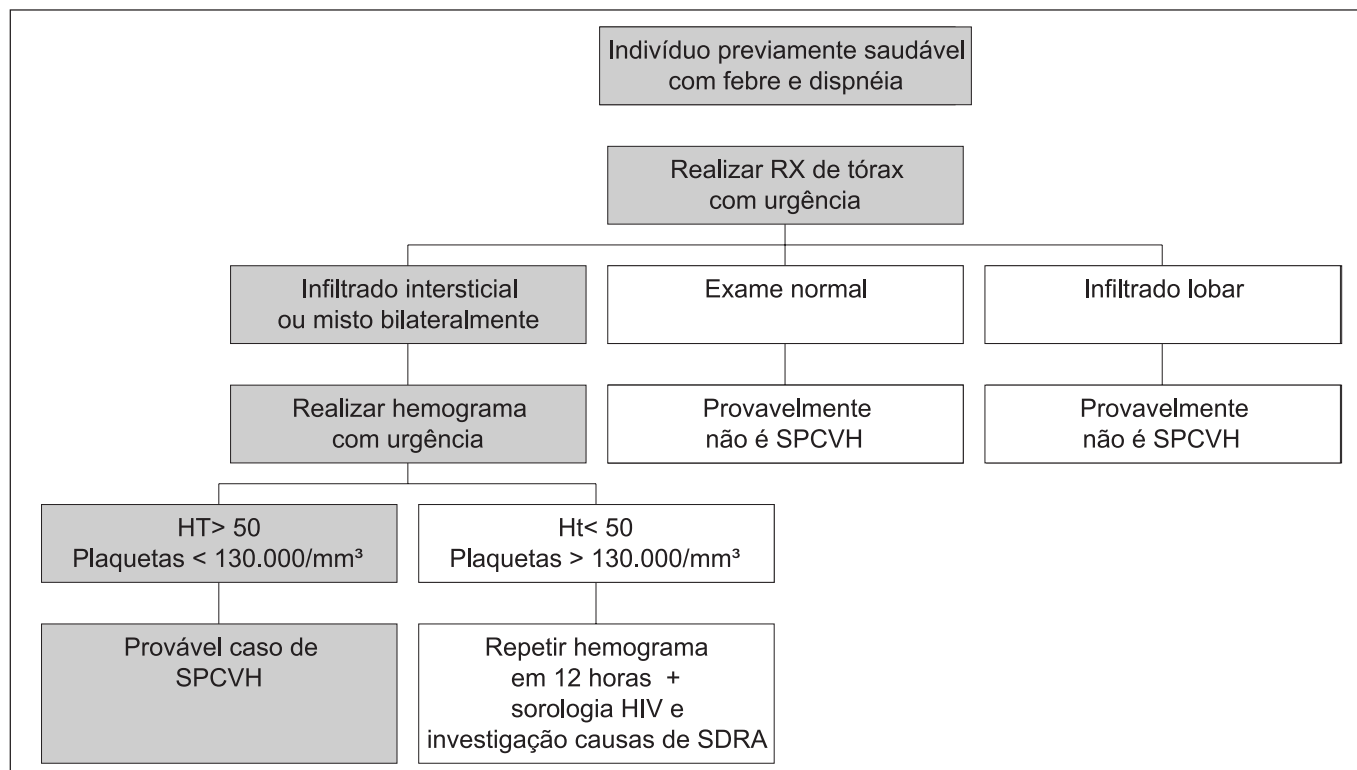


Figura 8 – Fluxograma para diagnóstico de SPCVH no Brasil

pacientes que desenvolveram SPCVH, especialmente nos casos mais graves e fatais. Nos que sobreviveram, o número de partículas virais decresceu paralelamente à resolução da febre.<sup>(53)</sup>

## DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Materiais da necropsia de casos fatais da SPCVH, como fragmentos de pulmão e outros órgãos, podem ser processados por método imunohistoquímico e de hibridação visando a detecção da presença do hantavírus, através de sua visualização em microscópio. Também pode-se detectar o genoma viral em tecidos por RT-PCR.<sup>(50,70)</sup>

Estudos realizados logo após o surto inicial, nos EUA, conseguiram determinar as principais características patológicas da síndrome.<sup>(51,70)</sup> Nesses estudos, amostras teciduais de pacientes com SPCVH foram examinadas através de técnica imunohistoquímica utilizando anticorpos monoclonais específicos (especialmente GB04-BF07, que reage com todos os sorotipos de hantavírus conhecidos) e anticorpos policlonais do soro de pacientes convalescentes.

Zaki *et al.* observaram 44 casos fatais de SPCVH. Determinaram que há envolvimento de múltiplos órgãos com graus variáveis de congestão vascular. A principal característica histopatológica, no entanto, foi o acometimento pulmonar por uma pneumonite de intensidade leve a moderada, presente em 40 dos 44 casos. Observaram graus variáveis de edema, congestão vascular e infiltrado mononuclear. Também, caracteristicamente, houve ausência de trombos vasculares e de necrose ou alterações morfológicas de células endoteliais. O epitélio respiratório encontrava-se intacto, sem que se observassem alterações nos pneumócitos tipo I, sem evidências de *debris* celulares, fragmentação nuclear ou hiperplasia de pneumócitos II.<sup>(50)</sup>

As células endoteliais também encontravam-se intactas, mas partículas virais eram freqüentemente observadas em seu interior. As paredes alveolares pareciam espessadas pela presença de abundante material proteináceo extravasado e eritrócitos. No interior dos alvéolos pode-se observar grande quantidade de fluido e raras membranas hialinas, mas o infiltrado celular intra-alveolar e *debris* celulares, típicos da SDRA, estavam ausentes na SPCVH.<sup>(50,70)</sup>

O infiltrado celular mononuclear era composto por células de volume aumentado, com aparência de imunoblastos. A caracterização do tipo celular foi realizada em cinco pacientes e mostrou ser uma mistura de linfócitos T ativados (CD3+) e células de linhagem monocítica/macrofágica (KP1 e Ki-M1P +), com pouca contribuição de neutrófilos para o infiltrado celular.<sup>(50)</sup>

A presença do infiltrado imunoblástico, típico da SPCVH, é importante no diagnóstico diferencial com a AIP (*acute*

*interstitial pneumonia*). Na AIP também se podem observar evidências histológicas de organização e seu curso clínico geralmente é mais prolongado e protraído.<sup>(71)</sup>

A presença de imunoblastos também é freqüente no baço, especialmente na polpa vermelha e no espaço periarteriolar, e em linfonodos, na região paracortical e sinusoidal.<sup>(50,70)</sup> A medula óssea apresenta-se com moderado aumento de celularidade, com proeminente desvio à esquerda na mielopoiese.<sup>(50)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Nos estudos de anatomopatologia conseguiu-se determinar que há um tropismo viral pelas células endoteliais, sendo observadas partículas virais por métodos histoquímicos e por microscopia eletrônica em células do endotélio capilar em vários tecidos. A microscopia eletrônica também demonstrou a pobreza de efeitos citopáticos nessas células.

A principal alteração observada na SPCVH é o aumento da permeabilidade vascular, que explicaria o edema pulmonar, a hemoconcentração e o colapso circulatório encontrados na síndrome.<sup>(51,70,71)</sup>

Nos pulmões postula-se que o epitélio alveolar, permanecendo intacto, retarda o preenchimento dos espaços alveolares, mantendo grande parte do líquido extracelular no interior do interstício pulmonar, explicando a proeminência de edema intersticial com linhas B de Kerley e espessamento peribronquiolar, observados inicialmente à radiografia de tórax<sup>(50,60)</sup> (Figura 6).

Nas FHRS, por outro lado, há predominância de alterações vasculares no compartimento retroperitoneal, incluindo os rins.<sup>(71)</sup>

Ambas as doenças humanas causadas por hantavírus, a SPCVH e a FHRS, resultariam de defeitos na função endotelial e plaquetária. A patogênese desses defeitos parece ser mediada pela interação entre as glicoproteínas virais e beta-3-integrinas presentes nas células endoteliais e em plaquetas.<sup>(32-34,72,73)</sup> Pelo fato das beta-3-integrinas consistirem de receptores críticos de adesividade em plaquetas e em células endoteliais, e por regularem a permeabilidade vascular e a adesão e ativação plaquetárias, é provável que a utilização desses receptores pelos hantavírus seja fundamental para a determinação de seus efeitos patogênicos.<sup>(72,73)</sup>

A resposta imune humoral parece ser importante na determinação da sobrevida. Há resposta precoce com a produção de IgM, IgA e IgG. O pico de detecção de IgM coincide com um a dois dias do estabelecimento dos sintomas e o pico de IgG ocorre na primeira semana da doença, enquanto que a IgA tem sua resposta máxima por volta do 15º dia. Ausência ou baixos títulos de IgG foram associados a maior taxa de mortalidade.<sup>(23)</sup>

Técnicas de coloração imunohistoquímica têm sido realizadas para o estudo de material de necropsia de pacientes falecidos por SPCVH. Mori *et al.*, em 1999, descreveram o encontro de grande número de células produtoras de citocinas (monocinas: IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 e TNF-alfa; linfocinas: interferon-gama, IL-2, IL-4 e TNF-beta) em pulmões e baço de pacientes falecidos em decorrência da SPCVH, o que sugere que a produção local de citocinas tenha papel importante na patogênese da síndrome. Em contraste, os autores observaram pequena quantidade ou ausência de células produtoras de citocinas em pulmões de pacientes falecidos por SDRA e outras patologias.<sup>(54)</sup>

## TRATAMENTO DE SUPORTE

Vale a pena ressaltar que a suspeita clínica e o conhecimento das manifestações precoces da síndrome são essenciais para que se transfira o paciente precocemente para a unidade de terapia intensiva, pois a probabilidade de sobrevivência aumenta com a adoção de medidas agressivas de suporte cardiopulmonar.<sup>(3,18,27,32-34)</sup>

A assistência ventilatória e a hemodinâmica são cruciais nos casos mais graves. Geralmente são necessárias a intubação traqueal e a ventilação mecânica com pressão positiva.

O ajuste hemodinâmico também tem grande importância e, nos casos de colapso circulatório concomitante à insuficiência respiratória, indica-se a monitorização através da instalação de cateter em artéria pulmonar (Swan-Ganz), para melhor documentar o perfil hemodinâmico da síndrome: baixo índice cardíaco e volume sistólico, pressão de artéria pulmonar ocluída normal ou baixa e alta resistência vascular periférica.<sup>(8,55)</sup> A monitorização hemodinâmica também é útil na criteriosa reposição volêmica e na adequação do suporte pressórico.<sup>(3,8,18,27,32-34,55)</sup>

A análise dos volumes infundidos por via parenteral em 10 pacientes com SPCVH mostrou haver associação significativa ( $p = 0,0152$ ) entre volumes superiores a 2.500ml, utilizados nas primeiras 24 horas de tratamento hospitalar, e a evolução para o óbito.<sup>(32)</sup> Nesses pacientes, o líquido infundido tenderia a se concentrar nos pulmões, agravando, ainda mais, a insuficiência respiratória.<sup>(5,24,25,34)</sup> Assim, no contexto da SPCVH, é importante que a estabilização hemodinâmica seja realizada através da administração criteriosa de drogas vasoativas, preferindo-se a dobutamina, associada ou não à norepinefrina, por seus efeitos em resistência vascular periférica.

Quanto à abordagem ventilatória, deve haver preferência pelas estratégias de proteção pulmonar, evitando-se a utilização de altas frações inspiradas de oxigênio e limitando-se à pressurização em vias aéreas para evitar a ocorrência de volu, baro e biotraumas.<sup>(74,75)</sup>

## TRATAMENTO ESPECÍFICO

Com base em estudo clínico, realizado na China, de 1985 a 1987, que aplicou ribavirina endovenosa em 242 pacientes com FHSR por hantavírus, notando decréscimo de quatro vezes na mortalidade do grupo tratamento (2% em 125 pacientes tratados x 8% em 117 pacientes tratados com placebo), tem-se utilizado esse medicamento para o tratamento da SPCVH, embora sua eficácia ainda não esteja estabelecida.<sup>(76)</sup>

A droga é eficaz *in vitro* contra os hantavírus, mas ainda não há comprovação dessa eficácia *in vivo*. Parece provável que a droga não tenha tempo de agir se administrada durante a fase clínica cardiopulmonar, em que predominam os mecanismos imunológicos.<sup>(76,77)</sup>

Atualmente, encontra-se em fase III um estudo aleatorizado, duplo-cego, placebo-controlado, comparando a efetividade da droga *versus* placebo no tratamento da SPCVH. A ribavirina, nesse estudo, é utilizada em maiores de 12 anos, em 15 doses de 16mg/kg, com periodicidade de seis em seis horas, após um *bolus* inicial com 30mg/kg e, posteriormente, nove doses administradas de oito em oito horas na posologia de 8mg/kg. O estudo é coordenado pelo CDC – EUA e, no momento, está ainda recrutando pacientes, não havendo resultados compilados. O principal efeito adverso consiste em anemia reversível com a interrupção da droga.<sup>(76)</sup>

## PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção são de grande importância para o controle dessa grave síndrome. A erradicação dos hospedeiros roedores não é factível, nem desejável, pela alteração importante que esta medida poderia induzir em seu ecossistema.<sup>(3,27,28,34,43)</sup>

A maneira mais eficaz de diminuir o risco de SPCVH consiste em limitar a exposição humana aos roedores infectados ou a locais fechados onde haja infestação ativa por esses animais. O Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos EUA (CDC – 2002) publicou recentemente orientações detalhadas dos cuidados para o controle de infestação de roedores e da doença.<sup>(43)</sup>

A publicação inclui orientações específicas para a prevenção de contacto com roedores, para a eliminação de infestações por esses animais, para a limpeza de áreas com dejetos ou roedores mortos e para o trabalho em locais onde houve infecção confirmada ou infestação grave por esses animais.<sup>(43)</sup>

De especial importância é a exposição peridoméstica, que pode ser evitada pela conservação da limpeza doméstica e de suas cercanias, pela construção de moradias à prova de roedores, com vedação de frestas em portas e nas entradas de encanamentos e fiações com mais de 6mm de diâmetro.



Em geral, suspeita-se de infestação por roedores pela observação direta de animais, pelo encontro de seus “ninhos” ou fezes (estas são pequenas e ovais como grãos de arroz e de coloração escura), ou ainda pela evidência de marcas de roedura em alimentos e outros objetos.<sup>(27,28,32-34,43)</sup>

Nas áreas onde há relatos de casos, deve-se orientar a população sobre como limpar e lidar com dejetos e roedores mortos. Antes de entrar em locais infestados é aconselhável arejar o ambiente por algumas horas. Não se deve varrer ou aspirar os dejetos, pois isso causa maior aerolização das partículas.<sup>(3,34,43)</sup>

É importante também a orientação quanto à exposição recreacional a roedores, especialmente em acampamentos, excursões e atividades rurais. Não se deve dormir ao relento, nem sobre a grama, sem forrações ou tendas. Deve-se conservar o lixo em locais tampados e longe da barraca de *camping*. Os gêneros alimentícios devem permanecer guardados em recipientes vedados, para não atrair os roedores.<sup>(18,43)</sup>

Em residências localizadas em áreas infestadas é importante conservar pias e pratos sempre limpos, descartar o lixo em recipientes tampados e conservar caixas, roupas e outros objetos fora do contacto com o chão, para evitar que aí os ratos se aninhem.<sup>(43)</sup>

Nas habitações de área rural é interessante orientar para cuidados com o armazenamento de ração e água para animais, não deixando que permaneçam disponíveis no período da noite. Toda fonte de alimento para roedores deve ser removida das cercanias da residência, assim como lixo, veículos abandonados, pneus velhos, etc., que podem servir de local para que os roedores façam seus ninhos. Deve-se alertar para que áreas como hortas e viveiros de animais, assim como pilhas de lenha, tijolos, pedras e outros materiais, fiquem a, pelo menos, 50 metros de distância da residência. As áreas de armazenamento, como galpões e silos, devem ser vedadas para evitar a entrada de roedores e freqüentemente ventiladas. Não se deve armazenar colheitas ao ar livre.<sup>(3,18,32-34,43)</sup>

A utilização de ratoeiras e raticidas favorece o controle da população de roedores, nas áreas de infestação. Deve-se orientar para que as armadilhas sejam colocadas até uma semana após o aprisionamento do último rato. Para descartar as armadilhas e os animais aprisionados, é importante calçar luvas de látex ou vinil. Antes de coletar o material, deve-se embeber os dejetos ou os roedores mortos em solução de hipoclorito de sódio (solução 1:10 preparada no mesmo dia de sua utilização). Soluções detergentes ou comuns de limpeza também podem ser utilizadas, pois as partículas virais possuem envelope lipídico, sendo inativadas por esta medida.<sup>(43)</sup>

O material coletado deve ser colocado em embalagem plástica dupla e vedada. Para descartar o material, deve-

se enterrá-lo em buracos com 70-90cm de profundidade, ou queimá-lo, ou ainda colocá-lo em local tampado, apropriado para coleta regular de lixo.<sup>(18,43)</sup>

Nas áreas infestadas por roedores, deve-se proteger os seus predadores naturais, como cobras não venenosas e corujas. Em locais com infestação importante, além dos cuidados descritos acima, é importante acrescentar às precauções o uso de óculos de proteção e de máscaras com filtro de partículas aéreas de alta eficiência (*high efficiency particulate arrest*). Em áreas com infestação persistente é necessário, por vezes, contactar profissionais especializados no controle de pestes e roedores.<sup>(43)</sup>

Na região Oeste dos EUA, onde ocorre o risco de contaminação pela peste, através de pulgas, é importante a orientação do uso de repelentes em roupas, calçados e mãos antes de colocar as armadilhas para os roedores.<sup>(18,43)</sup>

As recomendações para o controle dos roedores e da infecção por hantavírus encontram-se pormenorizadas e atualizadas no site do CDC: *All about hantavirus*<sup>(18)</sup> e podem ser fornecidas através do contacto com o CDC, *National Center for Infectious Diseases* (NCID), *Special Pathogens Branch*, e-mail: [dvd1spath@cdc.gov](mailto:dvd1spath@cdc.gov).

É interessante ressaltar a possibilidade de transmissão interpessoal de vírus assemelhados ao *Andes*, devendo-se instituir precauções de isolamento respiratório e geral no cuidado com os pacientes, além das medidas universais de controle de infecções.

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Suspeita-se de hantavirose quando se observa quadro febril seguido por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sem que haja fatores predisponentes que a expliquem. Também são suspeitos os quadros febris em que há evolução radiológica com infiltrado bilateral e com necessidade de suplementação de oxigênio. Deve-se pesquisar a SPCVH quando se observa à necropsia a presença de edema pulmonar não cardiogênico ou quando não haja *causa mortis* específica identificável.<sup>(3,18,27,43,61)</sup>

Em áreas onde se confirmam casos de SPCVH, pode-se ampliar a vigilância incluindo também o rastreamento de casos febris com discreto acometimento pulmonar ou com presença de doença renal e outras síndromes febris.<sup>(61)</sup>

Devem ser tomados cuidados no transporte de amostras para pesquisa laboratorial, utilizando-se embalagens inquebráveis, para evitar exposições inadvertidas. Também é importante, durante o transporte, a identificação do conteúdo como material biológico contaminado.<sup>(43)</sup>

Pesquisas epidemiológicas e sorológicas dos roedores aprisionados têm sido realizadas com o intuito de determinar-se qual ou quais espécies virais são responsáveis pela SPCVH e qual ou quais os seus roedores hospedeiros.<sup>(27,28,43,61)</sup>

## NOTIFICAÇÕES

No Brasil, os casos suspeitos de SPCVH devem ser notificados à Vigilância Epidemiológica do município de ocorrência. Os relatos epidemiológicos periódicos são fornecidos pela Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Os laboratórios de virologia licenciados para o diagnóstico de hantavirose são o do Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, SP (tel. 11 3068-2904) e o do Instituto Evandro Chagas, em Belém, PA. Entretanto, à medida que aumentam os casos notificados e se descobre ser freqüente a infecção por hantavírus, em nosso país seria interessante que um número maior de laboratórios atuasse promovendo esse diagnóstico.

Nos EUA, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* – [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index/htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index/htm)) elabora periodicamente os dados epidemiológicos acerca da SPCVH.

## PERSPECTIVAS

Recentemente Hooper *et al.* desenvolveram um modelo animal de SPCVH, causando infecção e doença letal por vírus *Andes* num tipo de hamster, conhecido como hamster sírio. As características da doença nos hamsters, incluindo período de incubação, desenvolvimento rápido e progressivo de insuficiência respiratória, e os achados patológicos de edema pulmonar e derrame pleural, são muito semelhantes à SPCVH em humanos.<sup>(78)</sup> O modelo animal cria perspectivas para o melhor conhecimento da fisiopatologia e imunomodulação da doença e, assim, para o controle do edema pulmonar e do choque a ela associados. Também o desenvolvimento de vacinas ficará facilitado em estudos com modelo animal.<sup>(78,79)</sup>

Tendo em vista o mecanismo de patogênese viral, outra importante vertente de estudos é a determinação da proteína de ligação viral e o desenvolvimento de anticorpos que a reconheçam e bloqueiem sua interação com as integrinas.<sup>(79)</sup>

Como na patogênese da doença predominam os mecanismos imunológicos, a administração de anticorpos neutralizantes, obtidos de soro de pacientes convalescentes, ou de anticorpos monoclonais podem ser medidas promissoras e encontram-se em avaliação.<sup>(18,80)</sup>

## CONCLUSÃO

Por sua recente descrição, a SPCVH ainda é objeto de investigação, o que, somado à sua extensa distribuição geográfica e sua crescente incidência fazem-nos supor que esta doença é ainda pouco reconhecida e diagnosticada em nosso meio.<sup>(31-34,42,48)</sup>

Ressaltamos que os vírus *Juquitiba*, *Araraquara* e *Castelo dos Sonhos* estão associados à SPCVH no Brasil. Trata-

se de uma doença nova que precisa ser melhor estudada, levando em conta a ampliação da vigilância para formas mais leves da doença, formas febris com acometimento renal e doença na faixa etária pediátrica. Também não se pode garantir que não haja transmissão interpessoal, sendo importante a adoção de medidas de isolamento geral e respiratório em casos suspeitos.<sup>(18,27,43,61)</sup>

É importante salientar que, por seus pródromos inespecíficos e curso clínico fulminante, faz-se necessário que se esteja alerta para a ocorrência da SPCVH, especialmente entre os pneumologistas e intensivistas, pois o encaminhamento para centros de referência terciários e a adoção de suporte intensivo adequado são medidas de grande impacto na sobrevida desses pacientes.

## AGRADECIMENTOS

A Carlos André Santos Pincelli, pela revisão do manuscrito, e ao Dr. Rodrigo F. Reiff, pela ajuda com o material fotográfico.

## REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of acute illness – southwestern United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42:421-4.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Hantavirus disease – United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42: 612-4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Hantavirus pulmonary syndrome – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:521-5.
4. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993;262:914-7.
5. Cameron S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Med J 2001;2:1-21 (cited 2001 Jun 8). Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic861.htm>.
6. Hughes MJ, Peters CJ, Cohen ML, Mahy BW. Hantavirus pulmonary syndrome: an emerging infectious disease. Science 1993;262:850-1.
7. Hjelle B. Hantavirus with emphasis on four corners hantavirus. University of New Mexico School of Medicine 1995 (on-line). (cited 1999 Oct 3). Available from: <http://web.uct.ac.za/depts/microbiology/cann/335/Hantaviruses/html>.
8. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. Crit Care Med 1996;24:252-8.
9. Duchin J, Koster F, Peters CJ, Simpson G, Tempest B, Zaki S, et al. Hantavirus Study Group: Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. N Engl J Med 1994;330:949-55.
10. Simonsen L, Dalton MJ, Breiman RF, Hennessy T, Umland ET, Sewell CM, et al. Evaluation of the magnitude of the 1993 hantavirus outbreak in the southwestern United States. J Infect Dis 1995;172:729-33.
11. Mills JN, Ksiazek TG, Ellis BA, Rollin PE, Nichol ST, Yates TL, et al. Patterns of association with wild hosts and habitat: antibody reactive with sin nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States. Am J Trop Med Hyg 1997;56: 273-84.

12. Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, Krebs JW, Morzumov S, Maupin GO, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the south-western United States. *J Infect Dis* 1994;169:1271-80.
13. Lee H, Lee P, Johnson K. Isolation of an etiologic agent of Korean fever. *J Infect Dis* 1978;137:298-308.
14. Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med* 1999;50:531-45.
15. Peters CJ. Bunyaviridae-California encephalitis, hantavirus pulmonary syndrome and Bunyavirid hemorrhagic fevers. In: Mandell: principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.
16. Butler J, Peters CJ. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;19:387-94.
17. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002;34:1224-31.
18. Centers for Disease Control and Prevention. All about hantavirus. Hantavirus pulmonary syndrome. (cited 2003 Jan 18). Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/disease/hanta/hps/index.htm>.
19. Van Bevern PA. Hantavirus pulmonary syndrome: how great a threat? *Clin Rev* 2000;10:108-18.
20. Sosa-Estani S, Salomon OD, Gomez AO, Esquivel ML, Segura EL. Regional differences and hantavirus pulmonary syndrome. *Cad Saude Publica* 2001;17(Suppl):47-57.
21. Baró AM, Vergara JO, Navarrete MC. Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. *Rev Med Chil* 1999;127:1513-23.
22. Sotomayor VEUP, Aguilera XS. Epidemiologia de la infección humana por hantavirus en Chile. *Rev Chil Infect* 2000;17:220-32.
23. Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SD, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *J Clin Microbiol* 2000;38:3029-35.
24. Zhao X, Hay J. The evolution of hantavirus. *Immunol Invest* 1997;26:191-7.
25. Johnson AM, Souza LTM, Ferreira IB, Pereira LE, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Genetic investigation of novel hantaviruses causing fatal HPS in Brazil. *J Med Virol* 1999;59:527-35.
26. Enria DA, Pinheiro F. Rodent-borne emerging viral zoonosis. *Infect Dis North Am* 2000;14:167-84.
27. Organización Panamericana de la Salud. Cuaderno técnico 47. Hantavirus en las Américas: guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. *Rev Esp Salud Publica* 1999;73:647-70.
28. Pereira LE, Souza LTM, Souza RP, Bisordi I, Susuki A, Katz G. Histórico da vigilância eco-epidemiológica do hantavírus no Brasil. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. *Rev Coord Inst Pesq* 1999;1:5-12.
29. Childs JE, Krebs JW, Ksiazek TG, Maupin GO, Gage KL, Rollin PE, et al. A house hold-based, case-control study of environmental factors associated with hantavirus pulmonary syndrome in the south-western United States. *Am J Trop Med* 1995;52:393-7.
30. Engelthaler DH, Mosley DG, Cheek JE, Levy CE, Komatsu KK, Ettstad P, et al. Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:87-94.
31. Romano-Lieber NS, Yee J, Hjelle B. Serologic survey for hantavirus infections among wild animals in rural areas of Sao Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:325-7.
32. Campos GM. Estudo clínico-epidemiológico sobre a hantavírose na região de Ribeirão Preto, SP [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2002.
33. Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues B. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34:13-23.
34. Figueiredo LTM, Forster AC, Fulhorst C, Rodrigues EMS, Koster F, Campos GM, et al. Contribuição ao diagnóstico, ao tratamento, à epidemiologia e ao controle da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. *Informe Epidemiol SUS* 2000;9:167-78.
35. Enria D, Padula P, Segura EL, Peni N, Edelstein A, Posse CR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person-to-person transmission. *Medicina (B Aires)* 1996;56:709-11.
36. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerg Infect Dis* 1997;3:171-4.
37. Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto PCF, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997;39:231-4.
38. BRASIL-COVEV/CGVEP/CENEPI/FUNASA/MS. Hantavírose: casos e óbitos confirmados por laboratório por Estado e total Brasil, 1993-2002 (dados preliminares até 30 de outubro de 2002).
39. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. (citado 2003 mar 22). Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/agrivos/hantavirus/aspectos\\_epidemiologicos.htm](http://www.saude.pr.gov.br/agrivos/hantavirus/aspectos_epidemiologicos.htm).
40. Smaljohn C, Hjelle B. Hantavirus: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997;3:95-104.
41. Figueiredo LTM, Moreli ML, Almeida VSO, Felix PR, Bruno JC, Ferreira IB, et al. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999;41:131-7.
42. Iversson LB, Travassos da Rosa APA, Rosa MDB, Lomar AV, Sasaki MGM, LeDuc JW. Infecção humana por hantavírus no sul e sudeste do Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1994;40:85-92.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus pulmonary syndrome – United States: updated recommendation for risk reduction. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1-12.
44. Morelli M, Figueiredo LTM. Detection of the genome of Brazilian hantavirus in human blood samples by nested-RT-PCR. *J Virol Methods* 2002.
45. Holmes RR, Bocanera R, Figueiredo LTM, Mançano SR, Pane C. Seroprevalence of human hantavirus infection in the Ribeirão Preto region of São Paulo State, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2000;6:5-6.
46. Campos GM, Sousa RLM, Badra SJ, Pane C, Figueiredo LTM. Hantavirus serologic survey in Jardinópolis County, SP, Brazil. *J Med Virol* 2003. [Submetido]
47. Silva-Vergara ML, Costa Jr JC, Barata CH, Curi VGM, Tiveron Jr CG, Teixeira AC. Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:783-7.
48. Mendes WS, Aragão NJL, Santos HJ, Raposo L, Vasconcelos PFC, Rosa EST, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. *Rev. Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:237-40.
49. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:714-7.
50. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995;146:552-79.
51. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 1996;173:1297-303.
52. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune response in hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2000;182:43-8.
53. Terajima M, Hendershot JD 3rd, Kariwa H, Koster FT, Hjelle B, Goade D, et al. High levels of viremia in patients with hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999;180:2030-4.

54. Mori M, Rothman AL, Kurane I, Montoya JM, Nolte KB, Norman JE, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 179:295-302.
55. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, Simpson SQ, Levy H, Hallin GW, et al. Successful treatment of adults with severe hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998;26:409-14.
56. Goade DE, Nofchissey RA, Lanzi R, et al. Long-term fatigue, proteinuria and pulmonary sequelae following HPS. In: Fifth International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS), Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS), and Hantaviruses (Mérieux Foundation), 2001. Abstract book. p.1:21.
57. Passaro DJ, Shieh WJ, Hacker JK, Fritz CL, Hogan SR, Fischer M, et al. Predominant kidney involvement in a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome caused by Sin Nombre virus. *Clin Infect Dis* 2001; 33:263-4.
58. Zavasky DM, Hjelle B, Peterson MC, Denton RW, Reimer L. Acute infection with Sin Nombre hantavirus without pulmonary edema. *Clin Infect Dis* 1999;29:664-6.
59. Boroja M, Barrie JR, Raymond GS. Radiographic findings in 20 patients with hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:159-63.
60. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, Levy H, Koster FT, Nolte KB, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994;191:665-8.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-55.
62. Smith RC, Mann H, Greenspan RH, Pope CF, Sostman HD. Radiographic differentiation between different etiologies of pulmonary edema. *Invest Radiol* 1987;22:859-63.
63. Morgan PW, Goodman LR. Pulmonary edema and adult respiratory distress syndrome. *Radiol Clin North Am* 1991;29:943-63.
64. Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, Giuntini C. The chest roentgenogram in pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985;11:593-619.
65. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S, Spiropoulou CF, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 1993;30:351-67.
66. Padula PJ, Rossi CM, Della Valle MO, Martínez PV, Colavecchia SB, Edelstein A, et al. Development and evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay based on Andes hantavirus recombinant nucleoprotein. *J Med Microbiol* 2000;49:149-55.
67. Mertz GJ. Bunyaviridae: bunyaviruses, phleboviruses, nairoviruses, and hantaviruses. In: Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. New York: Churchill Livingstone, 1997:943-72.
68. LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PF, Rosa ES, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:810-5.
69. Koster F, Foucar K, Hjelle B, Scott A, Chong Y-Y, Larson, McCabe M. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear. *Am J Clin Pathol* 2001;116:665-72.
70. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum Pathol* 1995; 26:110-20.
71. Colby TV, Zaki SR, Feddersen RM, Nolte KB. Hantavirus pulmonary syndrome is distinguishable from acute interstitial pneumonia. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1463-6.
72. Mackow ER, Gravidovskaya IN. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:91-115.
73. Peters CJ, Zaki SR. Role of endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002;30:S268-73.
74. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338: 347-54.
75. Bernard GR, Artigas A, Bringham KI, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS – Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
76. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, Jolson HM, Khan AS, Ksiazek TG, et al. Ribavirin Study Group. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. *Antivir Ther* 1999;4:211-9.
77. Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, Sotir M, Ksiazek TG, Mertz GJ, et al. Ribavirin Study Group. Discriminators between hantavirus infected and uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presuntive hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34: 293-304.
78. Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS. A lethal model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 2001;289:6-14.
79. Enserink M. Finally a handle on the hantaviruses. *Science* 2001;293: 1414-15.
80. Graziano KL, Tempest B. Hantavirus pulmonary syndrome: a Zebra worth knowing. *Am Fam Physician* 2002;66:1015-20.