

Hantaviroses

Hantaviruses

Marcelo Simão Ferreira¹

Resumo As hantaviroses constituem infecções zoonóticas amplamente distribuídas em todo o mundo. A febre hemorrágica com síndrome renal mostra-se endêmica na Ásia e Europa, acometendo milhares de pessoas anualmente. A síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus, reconhecida como entidade clínica desde 1993, representa o protótipo das doenças emergentes e encontra-se distribuída em diversos países do continente americano, inclusive o Brasil. Ambas são transmitidas ao homem através da inalação de partículas virais eliminadas nas fezes e urina de roedores domésticos e silvestres. Trata-se de doenças sistêmicas febris que podem acometer vários órgãos, destacando-se o rim na febre hemorrágica com síndrome renal e os pulmões e o coração na síndrome cardiopulmonar. A taxa de letalidade da hantavirose americana alcança 50%. Diagnostica-se as hantaviroses através de provas sorológicas imunoenzimáticas ao identificar-se anticorpos específicos das classes IgM e IgG. Não há tratamento específico. Recomenda-se hidratação cuidadosa, indicação precoce de diálise nas formas renais e administração de drogas vasoativas nos períodos de hipotensão e choque. A administração de corticosteróides e da ribavirina está sendo avaliada em estudos controlados. O número de casos dessas viroses tem crescido no Brasil ano a ano, e cumpre alertar os profissionais de saúde sobre a ocorrência dessas entidades nos vários estados do país, possibilitando diagnóstico precoce e tratamento adequado nos casos suspeitos da doença.

Palavras-chaves: Hantaviroses. Febres hemorrágicas. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus. Zoonoses virais.

Abstract Hantaviruses are zoonotic diseases that affect humans and have a worldwide distribution. The hemorrhagic fever associated with renal syndrome occurs endemically in the Asian and European continents affecting thousands of people every year. Hantavirus cardiopulmonary syndrome, recognized as a clinical entity since 1993, represents the prototype of emerging diseases and is distributed in countries of the American continent, including Brazil. Both diseases are transmitted to man through the inhalation of viral particles, which are shed in feces and urine of wild and domestic rodents. They comprise a group of febrile diseases that can affect many organs, particularly the kidneys in the hemorrhagic fever associated with renal syndrome and the lungs and heart in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. The lethality of American hantaviruses reaches 50%. The diagnosis of these diseases is performed using serological tests such as immunoenzymatic assays which detect specific antibodies of the IgG and IgM classes. There is no specific treatment. Therefore, special attention should be directed to restore and maintain fluid balance, timely indication of dialysis for renal failure and administration of vasoactive drugs during periods of hypotension and shock. The administration of corticosteroids and/or ribavirin are under evaluation. The number of cases of hantavirus infection has been increasing in Brazil year after year, and it is important to alert health personnel to the occurrence of these entities throughout the country. Awareness of their presence should improve the quality of medical care.

Key-words: Hantaviruses. Hemorrhagic fevers. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Viral zoonoses.

1. Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.
Endereço para correspondência: Prof. Marcelo Simão Ferreira, Rua Goiás,480; 5º andar 38400-027 Uberlândia-MG
Telefax: (034)3236-3151
e-mail: mferreira@nanet.com.br
Recebido para publicação em 23/8/2002.

As infecções causadas pelo hantavírus apresentam distribuição mundial e constituem importante problema de saúde pública na Ásia e Europa³⁷. Nessas áreas, os hantavírus causam a enfermidade denominada febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), doença clinicamente semelhante à leptospirose e com evolução relativamente benigna. Em 1993, descreveu-se nos Estados Unidos da América do Norte, nova síndrome clínica causada por esses vírus, com características clínicas diferentes da FHSR pois acometia o trato

respiratório e apresentava letalidade de 50%²⁴. A partir daí, a nova doença passou a ser reconhecida em diversos países latino-americanos, em especial o Brasil, a Argentina, o Paraguai, o Chile e o Uruguai³⁵. Essa infecção representa nova antropozoonose adquirida a partir de roedores silvestres - portadores crônicos do vírus, e tornou-se o exemplo das doenças emergentes do novo milênio. A denominação correta, adotada para essa virose, é de síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH)⁷.

VIROLOGIA

Classificam-se os hantavírus na família dos *Bunyavirus*. Eles possuem RNA de hélice simples como ácido nucléico. São vírus portadores de envelope e seu RNA apresenta três segmentos designados de pequeno, médio e grande. O pequeno codifica a proteína do nucleocapsídeo, o médio codifica uma poliproteína que, quando clivada, gera as duas glicoproteínas do envelope (G1 e G2) e, finalmente, o segmento maior, codifica a proteína L, que revela funções de transcriptase/replicase viral. A replicação desses agentes se dá exclusivamente no citoplasma das células hospedeiras; a penetração ocorre por acoplamento dos vírus a receptores celulares específicos com subsequente endocitose. Os nucleocapsídeos são introduzidos no citoplasma por fusão do vírion com a membrana endossomal, iniciando-se posteriormente a transcrição dos genes virais para a produção das proteínas que irão constituir parte dos novos vírions. Essas partículas recém-formadas são, então, transportadas para vesículas secretoras da membrana citoplasmática e liberadas por exocitose^{35 36 38 43 48}.

Existem vários membros no grupo dos hantavírus; quatro causam FHSR e cerca de duas dezenas causam SCPH. Cada um infecta roedores específicos e a denominação dos agente deriva da região onde foi descrito pela primeira vez. O sequenciamento genômico de alguns vírus tem sido realizado a partir do RNA, extraído de material de necropsia ou de vírus obtidos em culturas de células. O genoma, por inteiro, tem 12.000 a 13.000 nucleotídeos. Os ensaios de reação da cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) constituem métodos rápidos de caracterização genética de novos hantavírus, mesmo sem obter-se o isolamento viral. Esses métodos podem ser aplicados em tecidos humanos ou de roedores e permitem, nesses animais, detectar-se até mesmo vírus ainda não reconhecidos como agentes de doença humana^{35 36 38 43 48}.

A análise filogenética dos hantavírus da Eurásia e das Américas indicam que a relação entre eles corresponde à filogenia dos seus hospedeiros. Os vírus de roedores pertencentes a determinada subfamília parecem compartilhar longa co-evolução roedor-vírus. A aparente ligação entre os hantavírus e os seus roedores específicos sugere que esses agentes patogênicos, por exemplo, da subfamília de roedores *Sigmodontinae*, compartilham um ancestral comum o que provavelmente ocorre também com os vírus encontrados em animais das subfamílias *Murinae* e *Arvicolinae*. Essa ligação mostra correlação clínica e geográfica^{36 43}.

O sequenciamento genômico de diversos hantavírus confirma a existência de múltiplas linhagens filogenéticas, com divergência variável entre os genes, por vezes elevada, como ocorre com o vírus *Sin Nombre*, predominante na América do Norte, por exemplo, onde pode-se observar diversidade na seqüência de nucleotídeos em certos genes de até 23%; quando se compara as seqüências desse vírus com outros hantavírus, inclusive com cepas da Eurásia, não se encontra explicação plausível para o comportamento diferente dos vírus do velho mundo e os das américas^{9 36 43 48}.

Os primeiros relatos sobre a FHSR ocorreram na Coreia e na Rússia e as características dos quatro vírus causadores dessa entidade podem ser apreciadas na Tabela 1.

Os hantavírus americanos foram descritos pela primeira vez na região do Novo México-EUA em 1993, quando ocorreu a epidemia pelo vírus *Sin Nombre*⁴; nos anos posteriores, graças às técnicas de biologia molecular, pode-se isolar diversos outros membros desse grupo, não só nos Estados Unidos, mas também em diversos países latino-americanos^{45 37}. A Tabela 2 mostra as características de alguns dos mais importantes hantavírus americanos e a Figura 1 mostra a sua distribuição nos países das Américas .

Tabela 1 – Características dos principais hantavírus que ocorrem nos continentes Europeu e Asiático

Vírus	Hantaan	Seoul	Puumala	Dobrava
Região geográfica	Ásia (Rússia, Coreia, China, Japão)	Mundial	Europa (Escandinávia, Alemanha, Bélgica)	Europa Oriental, Grécia
Reservatório	<i>Apodemus agrarius</i>	<i>Rattus</i> sp	<i>Clethrionomys glareolus</i>	<i>Apodemus flavicollis</i>
Patologia	Renal (FHSR)	Renal (FHSR)	Renal (FHSR)	Renal (FHSR)
Letalidade	5 – 15%	1%	1%	1 – 3%

Tabela 2 – Características dos principais hantavírus que ocorrem nas Américas.

Vírus	Sin Nombre	Black Creek Canal	Bayou	Andes	Oran	Laguna Negra	Juquitiba
Região geográfica	EUA, Canadá	EUA	EUA	Argentina	Argentina	Paraguai	Brasil
Reservatório	Peromyscus sp	Sigmodon hispidus	Oryzomys palustris	Oligoryzomys longicaudatus	O. longicaudatus	Calomys laucha	Bolomys lasiurus
Patologia	Pulmão (SCPH)	Rins, músculos	Pulmão, rins, músculos	Pulmão (SCPH)	Pulmão (SCPH)	Pulmão (SCPH)	Pulmão (SCPH)
Letalidade	50%	1 caso descrito, com cura	1 caso descrito, fatal	50%	50%	30%	40-50%

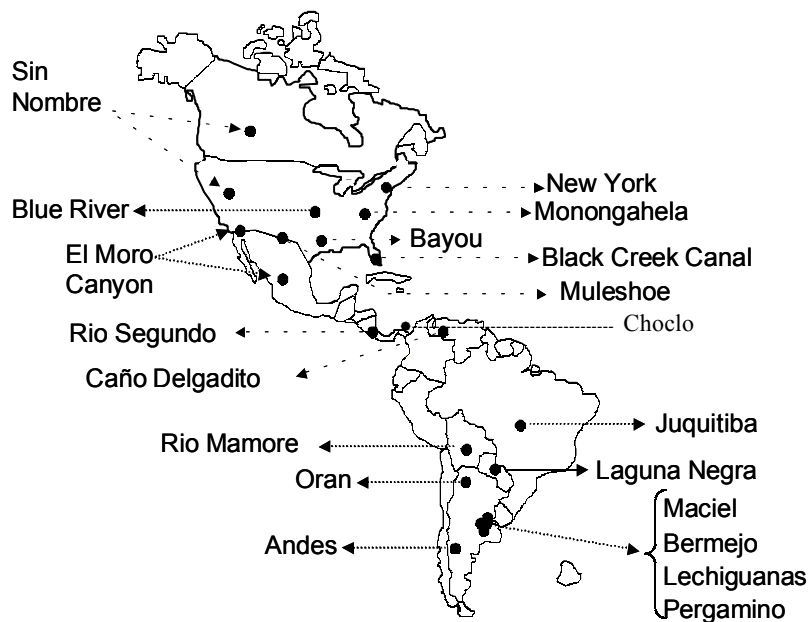


Figura 1 – Distribuição geográfica dos diversos hantavírus identificados nas Américas.

EPIDEMIOLOGIA

Todos os hantavírus isolados em qualquer parte do mundo transmitem-se ao homem através de mecanismos semelhantes. A doença humana depende do íntimo contato com roedores, tal como ocorre em áreas rurais com alta densidade desses animais, durante campanhas militares ou em áreas periurbanas com grande aglomeração populacional e baixas condições sanitárias; nesses locais, as residências, em geral onde vivem grande número de pessoas, encontram-se infestadas de roedores, compartilhando espaço e alimento com os seres humanos. Esses mamíferos eliminam os vírus na urina fresca, nas fezes e na saliva e a transmissão ocorre quando as pessoas inalam minúsculos aerossóis,

contendo esses agentes patogênicos, formados a partir do ressecamento das excreções. Outras formas mais raras de transmissão incluem, a mordedura de roedores, a ingestão de alimentos contaminados com fezes ou urina desses animais e, mais raramente, alguns autores lembram que se uma pessoa tocar um local contaminado por excretas contendo o vírus e depois levar a mão ao nariz ou boca, pode adquirir a doença^{35 37 42}.

A transmissão pode ocorrer em qualquer local infestado por roedores como, por exemplo, paióis de fazenda, galpões para armazenamento de grãos, porões ou sótãos de casas velhas ou abandonadas e também, habitações humanas em geral, construídas ao lado de

matas ou outros ambientes silvestres; no interior dessas casas costuma-se guardar grãos e outros alimentos para consumo humano, que freqüentemente, atraem os roedores para o peri-domicílio ou intra-domicílio. A aquisição da infecção costuma ocorrer durante procedimentos que permitem a aerosolização de partículas virais, presentes no ambiente, tais como limpeza de pisos contendo excretas de roedores, demolições de construções rurais com alto índice de infestação por esses mamíferos, ou durante a remoção de grãos de cereais armazenados em silos e paióis. A doença tem sido observada também em áreas periurbanas, onde as habitações humanas são construídas muito próximas a áreas rurais, pastos ou depósitos para armazenamento de cereais. Os roedores podem invadir facilmente as casas nesses locais à procura de alimento, particularmente em períodos de seca ou mesmo fugindo de queimadas realizadas em plantações de cana de açúcar ou em campos de capim seco. A grande expansão das áreas urbanas, ocupando espaços em locais outrora considerados rurais, tem permitido maior contato do homem com os reservatórios naturais dos hantavírus. Outra maneira de aquisição desses agentes patogênicos ocorre quando o homem se abriga temporariamente em construções fechadas há semanas ou meses, em áreas rurais, margens dos rios ou em ambientes silvestres, para atividades de lazer, tais como caça ou pesca; durante o período em que permanecem fechadas, pode ocorrer invasão e reprodução dos roedores nesses locais, permitindo o acúmulo de excretas desses animais no assoalho e a inalação de grandes inóculos virais, em especial quando da remoção desse material. Nenhum animal doméstico, tais como, vacas, galinhas, carneiros, cães ou gatos são portadores desse vírus e, portanto, não oferecem riscos ao homem; mesmo hamsters, camundongos ou pequenos ratos brancos, utilizados como animais de estimação, não são portadores desse agente e podem ser manuseados com segurança. Entretanto, cumpre lembrar que, muitas vezes, cães e gatos podem inadvertidamente levar roedores contaminados para o interior das casas, depois de capturá-los no peridomicílio^{2 35 37 42}.

As hantavirose têm sido também consideradas doenças de caráter profissional. Determinados grupos são acometidos por essas enfermidades, tais como, fazendeiros, engenheiros agrônomos, veterinários, geólogos, trabalhadores da construção civil (que fazem obras em zonas rurais) e biólogos, que se dedicam ao estudo de pequenos mamíferos. Esses profissionais expõem-se a esses vírus e muitos apresentam anticorpos circulantes, sem jamais terem tido sinais de doença. No Brasil, mais de 50% das infecções ocorreram em indivíduos ligados às atividades agropecuárias¹¹.

Um destaque deve ser feito para a possibilidade de transmissão inter-humana das hantavirose. Estudos conduzidos nos EUA e também por nós no Brasil, não

mostrou evidências de aquisição pessoa a pessoa, por via respiratória, desse vírus. Entretanto, em surto causado pelo vírus Andes, na região sul da Argentina, ficou evidente esse tipo de transmissão, com acometimento, inclusive dos profissionais de saúde que cuidaram dos pacientes. Novas evidências desse fato inusitado não tem, entretanto, sido comprovados em nenhuma outra região do mundo onde essas virose são endêmicas^{3 35 47}.

Vários roedores têm sido implicados na transmissão dos hantavírus ao homem. No velho mundo, os animais das subfamílias *Murinae* e *Arvicolinae* representam os transmissores mais importantes dessas virose, particularmente os pertencentes aos gêneros *Apodemus* e *Clethrionomys*. Nos países americanos, todos os roedores silvestres transmissores de hantavirose pertencem à subfamília *Sigmodontinae*. O gênero *Rattus*, com as espécies *norvegicus* e *rattus*, transmitem, em todo o mundo, a variedade Seoul de hantavírus, causador da FHSR^{19 21}. Nos EUA, os transmissores mais importantes são o *Peromyscus maniculatus* e *P. leucopus*, ambos com distribuição extensa por todo território norte-americano. *Sigmodon hispidus* e *Oryzomys palustris* também já foram implicados na transmissão de hantavirose naquele país^{4 5}. Na Argentina, onde várias variedades virais já foram descritas, a aquisição dessa enfermidade tem sido relacionada a roedores do gênero *Oligoryzomys*, em particular, o *O. flavescens* (portador do vírus Lechiguanas) e *O. longicaudatus* (portador do vírus Andes e Orán). Já no Paraguai, onde essa virose parece estar amplamente disseminada entre as populações indígenas, o transmissor é o *Calomys laucha*. Até há pouco tempo, não se conheciam os roedores portadores de hantavírus no Brasil; graças aos esforços de pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz, sabe-se que pelo menos duas espécies de roedores estão infectados nas regiões sul, sudeste e oeste do país; uma delas, o *Bolomys lasiurus*, encontra-se distribuído por toda região de cerrados do Brasil, que incluem os Estados de São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Goiás, Mato Grosso do Norte e Mato Grosso do Sul, sendo a espécie de roedor predominante em muitas dessas áreas¹¹. Nos Estados do sul, a partir do Paraná, o roedor transmissor parece ser outro, o *Oligoryzomys nigripes* e casos isolados ou pequenos surtos da doença foram descritos no Paraná, em Santa Catarina e no Rio Grande do Sul¹¹. No Maranhão, pesquisadores do Instituto Evandro Chagas de Belém-PA identificaram em uma área onde ocorreram casos da doença, roedor de hábitos aquáticos do gênero *Holochilus* infectado pelo vírus, e o consideraram como provável transmissor da doença no local¹¹. Em país com a extensão continental do Brasil, é possível que outras espécies de roedores silvestres possam portar outros vírus com o potencial para causar doença humana.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Os hantavírus acham-se distribuídos amplamente em vários continentes, principalmente na Ásia, onde foi originalmente descrito, na Europa e, mais recentemente, em diversos países das três Américas²¹⁹. A primeira doença ligada a esses vírus foi a febre hemorrágica da Coreia, que acometeu soldados durante a guerra nos anos 50²⁹. Em 1978, Lee e colaboradores isolaram o vírus Hantaan de ratos selvagens, sendo esse agente classificado entre os *Bunyavirus*²⁹. Verificou-se nos anos seguintes que a infecção encontrava-se distribuída por diversos países asiáticos, tais como, China, Japão, Manchúria e Rússia, estendendo-se também para outros países do sudeste Asiático^{16 29}. A doença permanece endêmica na Coreia, embora com número anual de casos bem menor^{30 37}.

Na Europa, a FHSR mostra-se endêmica nos países Escandinavos (Finlândia, Suécia, Noruega), na Alemanha, França, países dos Balcãs (Eslovênia, Croácia, Sérvia, por exemplo) e na Grécia. A doença tem sido particularmente benigna nessas áreas, sendo a mortalidade dos casos inferior a 1%. Descreveram-se casos mais graves na França e nos países dos Balcãs, particularmente causados pela hantavírus *Dobrava-Belgrado*. Nessas regiões a doença sempre recebe o nome de *nefropatia epidêmica ou nefrite dos Balcãs*^{16 37 46}.

Nas Américas, esses patógenos encontram-se espalhados por muitos países, desde o sul do Canadá até o sul da Argentina, próximo a Patagônia (Figura 1). Nos EUA, até abril de 2002, descreveram-se 313 casos de SCPH, dos quais 116 (37%) morreram. A infecção ocorre, principalmente, nos estados do sudoeste americano (Arizona, Novo México, Colorado, Utah), embora casos tenham sido descritos na Califórnia, Nova York, Flórida, Virgínia, Oregon, entre outros. Os índios americanos que vivem nestas áreas têm sido vitimados pela moléstia^{5 9 35}. A ocorrência de casos mostra-se maior na primavera e verão, embora relatos esporádicos sejam observados durante todo o ano. Cerca de 75% dos indivíduos acometidos habitavam áreas rurais. No Canadá, dezenas de casos de SCPH já foram diagnosticados, em especial, no sul do país³⁵. Não há relato de infecção humana no México, América Central (exceto Panamá) ou Caribe, embora a presença desse patógeno tenha sido confirmada em roedores capturados na Baixa Califórnia. O hantavírus *Rio Segundo* já foi isolado de roedor, o *Reithrodontomys mexicanus*, na Costa Rica, mas não se observou caso humano naquele país. Na América Central, a exceção recai sobre o Panamá, onde reconheceu-se recentemente surto epidêmico dessa virose⁶.

Na América do Sul, confirmou-se a SCPH na Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai^{2 35}. Na Argentina, uma síndrome clínica compatível com infecção pelo hantavírus era conhecida pelos médicos locais há vários anos, nas províncias de Salta e Jujui, no norte do país; em 1996, ocorreu surto na província

de Rio Negro, no sul, onde 19 casos puderam ser documentados, inclusive com evidências de transmissão respiratória interhumana⁴⁷. Profissionais de saúde que se dedicaram aos cuidados dos pacientes também adquiriram a virose. A partir de tecidos pulmonar e hepático retirados de um paciente que havia falecido da doença nessa região, em 1995, pode-se, por técnica de RT-PCR, identificar-se um novo vírus, que foi denominado *Andes*, posteriormente encontrado também no roedor *O. longicaudatus*. Mais de 300 casos de SCPH já foram notificados no país, muitos dos quais sob a forma de pequenos surtos epidêmicos^{35 47}. Na zona dos Pampas, nas ilhas do Rio Paraná e nas províncias de Buenos Aires e Santa Fé, dezenas de casos continuam ocorrendo, sendo a infecção nesses locais causada pelo hantavírus *Lechiguana*. No Norte, onde predomina o vírus Orán, a doença tem ocorrido em trabalhadores rurais e caçadores, que frequentemente passam a noite no interior das matas. A taxa de letalidade dessa infecção na Argentina tem sido elevada, da ordem de 50%^{3 35 47}.

No Chile, descreveu-se a SCPH em 1995, principalmente no extremo sul. Em 1997, anotou-se, no mesmo local, surto epidêmico que acometeu 23 pessoas, tendo sido o vírus *Andes* identificado por RT-PCR como causador da epidemia¹⁷. O transmissor nesse país parece ser também o *O. longicaudatus*. Não há até o momento qualquer evidência de transmissão hospitalar ou disseminação interhumana no Chile^{35 44}. Recentemente, pesquisadores desse país, em colaboração com a Universidade do Novo México, EUA, isolaram o vírus *Andes* a partir de amostra de soro obtida de um menino de 10 anos de idade que morreu em consequência da virose. Colheu-se a amostra dois dias antes do início da doença, quando ainda não havia produção de anticorpos específicos. Isolou-se o vírus em cultura de células Vero E6 através de ensaios imunoenzimáticos e pela técnica de RT-PCR. Um fragmento do genoma viral mostrou 96,2% de identidade dos nucleotídeos com o protótipo do vírus *Andes*. Esse trabalho confirma, também, que a viremia nesta doença precede o aparecimento dos sintomas e desaparece rapidamente após o surgimento dos anticorpos neutralizantes¹⁷.

No Paraguai, identificou-se o hantavírus denominado *Laguna Negra* no roedor *Calomys laucha* que representa o principal transmissor desse agente no país²⁶. Baseado em estudos sorológicos, a infecção por esse vírus na região oeste do país parece ser bastante frequente, particularmente em populações indígenas, onde há evidências de infecção passada em mais de 40% da população, tendo sido observado que a soroprevalência aumenta com a idade (66% de prevalência em índios maiores de 53 anos de idade)^{13 26}. Na maioria dos soropositivos não há história clínica pregressa de SCPH. Esses indivíduos adquirem o vírus, provavelmente se expondo a roedores em suas habitações ou durante

atividades de limpeza de porões ou galpões de cereais nas áreas rurais¹³. Documentaram-se surtos de SCPH nessa região, sendo o mais conhecido o que ocorreu na área de Filadélfia, com 23 casos da doença e baixa taxa de mortalidade (23%)^{13 26}.

No Uruguai, a SCPH ocorre de forma esporádica e, curiosamente, apresenta baixa letalidade. O sequenciamento genético de isolados locais sugerem ser o agente similar ao vírus *Lechiguana*. Anticorpos anti-hantavírus foram encontrados em pessoas assintomáticas nesse país³⁵.

Na Venezuela, isolou-se o vírus denominado *Caño Delgadito* de um roedor, o *Sigmodon alstoni*, mas, até o momento, não há comprovação de infecção humana por esse agente. Da mesma forma, na Bolívia, o hantavírus de cognome *Rio Mamoré* foi sequenciado pela técnica de RT-PCR a partir de tecidos do *O. microtis* mas, nenhuma doença clínica pôde ser atribuída a esse vírus até o momento³⁵.

No Brasil, os conhecimentos sobre a SCPH avançaram nos últimos anos. Estudos sorológicos de

amostras das décadas passadas demonstraram a presença de anticorpos anti-hantavírus em populações da Região Norte do país e o vírus do tipo *Hantaan* já havia sido isolado de ratos domésticos no Brasil por Le Duc e colaboradores em 1985²⁸. Evidência sorológica de doença pelo vírus Seoul foram comprovadas em Recife-PE em pacientes com suspeita inicial de leptospirose²¹. Descreveram-se casos similares clinicamente a FHSR em Natal-RN, tendo sido a confirmação do diagnóstico obtida através de imunohistoquímica aplicada a tecidos retirados durante a necropsia (Dr Venâncio Alves Avancini, Instituto Adolfo Lutz, informação pessoal). Os primeiros pacientes portadores de SCPH foram diagnosticados em 1993, em Jucituba-SP, quando três irmãos adquiriram a virose em área de desmatamento⁴¹. Dois morreram. Como a primeira descrição ocorreu neste local, o vírus *brasileiro* passou a ser conhecido como *Jucituba*⁴¹. A partir de então, descreveram-se dezenas de casos em diversos estados brasileiros como se pode observar na Tabela 3 e na Figura 2¹¹.

Tabela 3 – Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Brasil – ano de detecção, número de casos, sexo, taxa de letalidade e Unidades Federadas de ocorrência dos casos (Fonte: CENEPI / FUNASA- MS - Brasil).

Ano de detecção	Nº de casos	Sexo masc. (%)	Taxa de letalidade (%)	Unid. Federadas com transmissão
1993	03	03 (100)	66,7	SP
1995	01	00 (0)	100	PA
1996	03	02 (66,7)	100	SP, BA
1997	-	-	-	-
1998	11	09 (82)	73	SP, RS, MG
1999	26	21 (80)	46	SP, RS, MG, PR, MT, SC
2000	57	44 (77)	34	SP, RS, MG, GO, MA, MT, SC, PR
2001	70	64 (91)	35	SC, PR, SP, MG, RS, MT, RN
Total	171	143 (84)	41	

Masc: masculino

CENEPI – Centro Nacional de Epidemiologia

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

MS – Ministério da Saúde

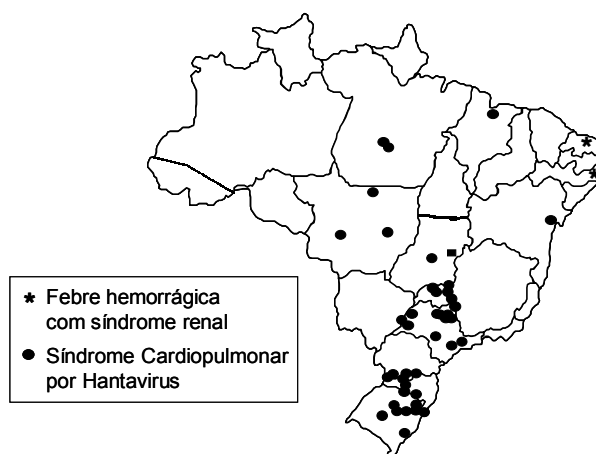


Figura 2 – Distribuição geográfica dos casos de hantaviroses ocorridos no Brasil entre 1993 e 2001 (Fonte: FUNASA / MS, 2001).

Do total de casos notificados até o final de 2001, como se pode observar na Tabela 3, a maioria das infecções ocorreu nos estados do Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo, onde as atividades agropecuárias constituem o trabalho de milhões de brasileiros^{14 15}. No ano de 2002, segundo dados da FUNASA, 24 casos foram notificados até o início de junho, sendo que 11 deles (46%) morreram¹¹. Em nosso país, estudos epidemiológicos demonstram que a maioria dos pacientes se infectou ao manusear fardos de feno estocados no campo ou durante atividades de plantio, colheita e armazenamento de grãos, e durante o desmatamento de áreas de reflorestamento, com pinhos ou eucaliptos altamente infestados de roedores; há, com menor frequência, infecções originadas de atividades de lazer, tais como pesca, caça ou acampamentos. A limpeza de construções rurais, onde se armazenam grãos, representa a forma de aquisição mais comum em pequenas localidades do interior do

Brasil. A ocorrência de casos em determinadas regiões, particularmente em São Paulo e Minas Gerais, demonstra a sazonalidade dos casos, uma vez que a grande maioria ocorre entre os meses de junho e dezembro, época mais seca do ano e com menor disponibilidade de alimentos para os roedores no ambiente silvestre^{11 14 15}.

Em Minas Gerais, a SCPH tem ocorrido exclusivamente na Região do Triângulo Mineiro, envolvendo principalmente as cidades de Uberlândia e Uberaba¹². No total, o estado notificou 24 casos, dos quais 11 se infectaram na cidade de Uberlândia, onde a transmissão parece ocorrer em área periurbana, e o roedor predominante parece ser o *B. lasiurus* (33% dos roedores capturados). A taxa de letalidade dos casos observados em nosso serviço em Uberlândia atingiu 40%¹². A ocupação de extensas áreas rurais, na periferia da cidade, contribuiu para a ocorrência de novos casos da doença. (Figura 3).



Figura 3 – Área periurbana da cidade de Uberlândia-MG onde ocorreu um caso fatal de SCPH; observar casas construídas ao lado de pastos onde habitam roedores silvestres.

PATOGENIA

Os mecanismos patogênicos das infecções pelo hantavírus que levam à FHSR ou SCPH parecem originar de exagerada resposta imune a esses microrganismos^{31 50}. Estes, não parecem levar à destruição das células que infectam e, por si só, não induzem ao aumento da permeabilidade vascular^{10 50}. A gravidade da doença aumenta após o surgimento da resposta imune. O quadro clínico e anátomo-patológico sugerem a ocorrência de distúrbio funcional na permeabilidade capilar pulmonar ou renal, reversível

após o tratamento clínico adequado^{10 50}. No caso da SCPH, estudos imuno-histoquímicos em tecido pulmonar mostram a extensa distribuição de antígenos virais em células endoteliais, sem evidências de necrose celular. Os antígenos virais também encontram-se presentes em outros órgãos, tais como, coração e tecido linfóide⁴⁵. Nos pulmões, há infiltração considerável de linfócitos TCD8, que também encontram-se presentes no sangue periférico, sob a forma de linfócitos atípicos. Essas células, depois de ativadas, são capazes de

produzir citocinas que atuarão diretamente sobre o endotélio vascular ou estimular macrófagos locais a produzirem mais citocinas como, o fator de necrose tumoral, a interleucina 1, o interferon gama, o fator ativador de plaquetas e os leucotrienos; essas substâncias, ao aumentarem a permeabilidade vascular, levam a maciça transudação de líquidos para o espaço alveolar, desencadeando edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda^{23 50}. Os anticorpos, particularmente os da classe IgM, surgem rapidamente no curso da infecção e facilitam o diagnóstico em fase precoce da doença¹. Com o clareamento viral, a ativação do sistema imune desaparece e as células endoteliais

recuperam a sua integridade funcional. Na enfermidade causada pelo vírus *Andes*, os estudos imuno-histoquímicos aplicados ao tecido pulmonar, têm demonstrado a distribuição antigênica mais extensa, o que pode explicar a maior transmissão respiratória inter-humana desse patógeno^{35 37 50}.

As doenças causadas pelos hantavírus frequentemente cursam com trombocitopenia (mais de 80% dos casos). A sua patogênese parece dever-se ao fato de esses vírus possuírem a capacidade de aderir às plaquetas sanguíneas, através de receptores de integrina (B3), desencadeando sua retirada da circulação^{23 35 50}.

PATOLOGIA

As hantavirose, de maneira geral, apresentam poucas evidências histopatológicas de dano celular, sendo os rins, a glândula pituitária e o átrio direito, os órgãos mais acometidos na FHSR e os pulmões, os mais lesados na SCPH.

Nos casos autopsiados de FHSR, particularmente nos observados durante a guerra da Coreia, as lesões mais proeminentes foram: dilatação capilar, diapedese de eritrócitos, hemorragias focais, edema intersticial, e ainda grande edema retroperitoneal. As alterações vasculares e as hemorragias foram vistas na pele, na superfície das membranas mucosas, na região subendocárdica do átrio direito e na glândula pituitária, além de vários outros órgãos. Os rins encontravam-se aumentados de volume e edematosos; microscopicamente, observou-se congestão medular, compressão dos túbulos renais por massas de eritrócitos e necrose das alças de Henle e dos túbulos coletores. Ainda, o fígado pode mostrar, em cerca de 30% dos casos, a presença de necroses focais na periferia dos lóbulos hepáticos e, nos pulmões, pode-se constatar, com freqüência, a presença de graus variados de edema pulmonar^{16 30 31 32 40}.

Na SCPH, os achados anatomopatológicos basicamente situam-se nos pulmões, podendo haver discretas outras lesões em fígado, baço e linfonodos^{34 35}. Macroscopicamente, os pulmões mostram-se congestos, avermelhados, com peso até 2 vezes maior que o seu valor normal; é comum a presença de efusão pleural

amarelo-citrina uni ou bilateral. As lesões histopatológicas são primariamente vasculares com dilatação capilar e edema endotelial; na maioria dos casos revela-se a presença de pneumonite intersticial leve a moderada com graus variados de congestão, edema e infiltração de células mononucleares, com aparência de imunoblastos³⁴. A formação focal de membranas hialinas, além de extenso edema intra-alveolar, com presença de fibrina e hemácias constituem achados proeminentes à histopatologia. Em geral, não há hiperplasia de pneumócitos tipo II. Documenta-se dano alveolar difuso, característico da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), em pacientes com doença de curso mais prolongado e, nesses casos, evidenciam-se as alterações características dos estágios exsudativo e proliferativo da síndrome^{34 35 42}. Outros achados histopatológicos típicos podem ser vistos no baço e linfonodos, e incluem a presença de imunoblastos na polpa vermelha e regiões peri-arteriolas esplênicas e na região paracortical dos linfonodos³⁴. Em um caso, autopsiado em nosso serviço na Universidade Federal de Uberlândia, descreveu-se a presença de imunoblastos no parênquima cerebral, fato ainda não relatado na literatura. Finalmente, nos espaços portais, documenta-se a presença de infiltrado inflamatório, além de raros focos de necrose hepatocítica, que justificariam o aumento discreto das aminotransferases séricas constantemente observados nos pacientes com as formas graves da virose^{34 35}. (Figuras 4, 5 e 6).

QUADRO CLÍNICO

Febre hemorrágica com síndrome renal: O período de incubação varia de 7 a 42 dias e infecções subclínicas ou oligossintomáticas não mostram-se incomuns. Classicamente, divide-se a evolução clínica em cinco fases: febril, hipotensiva, oligúrica, diurética e de convalescência; esses períodos podem superpor-se e, nos casos leves, nem mesmo ocorrer. O início mostra-se abrupto e manifesta-se com febre elevada, calafrios, cefaléia retro-orbitária, fotofobia, mialgias, dor abdominal, náuseas e vômitos; hiperemia cutânea difusa acometendo a face, o pescoço e a parte superior do tórax e petéquias no palato mole e nas axilas são

achados físicos comuns. O fígado pode ser palpado em significativo número de casos. Muitos pacientes se recuperam lentamente a partir dessa fase, mas alguns evoluem com hipotensão e choque que costuma ocorrer antes do 5º ou 6º dia. A queda pressórica pode ser leve, mas alguns doentes desenvolvem choque refratário, que exige o uso de drogas vasoativas. As hemorragias revelam-se comuns nessa fase e podem ser vistas na conjuntiva ocular, na pele e mucosas, no trato digestivo e no sistema nervoso central. A função renal deteriora, em geral, 24 horas após a hipotensão, surgindo oligúria ou mesmo anúria, que requer o uso de métodos

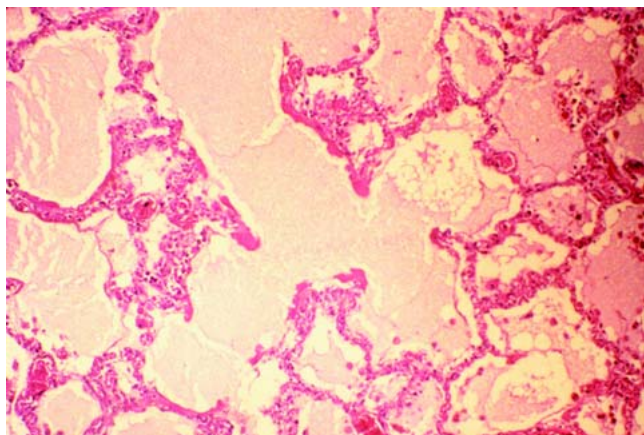


Figura 4 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: corte de pulmão demonstrando pneumonite intersticial discreta e extenso edema intra-alveolar (HE – 100x).

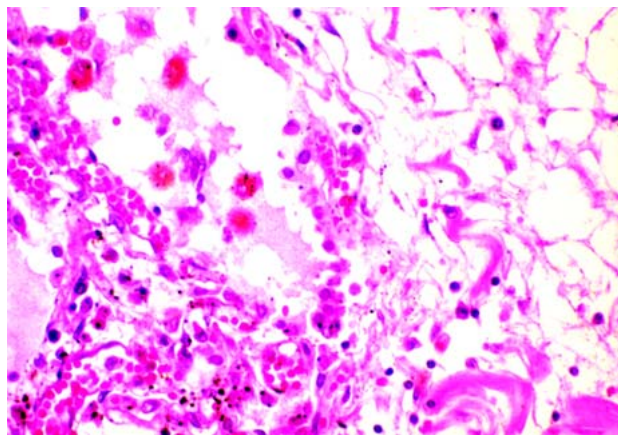


Figura 5 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: infiltrado inflamatório pulmonar constituído por linfócitos, histiócitos e células com aspecto de imunoblastos (HE – 400x).

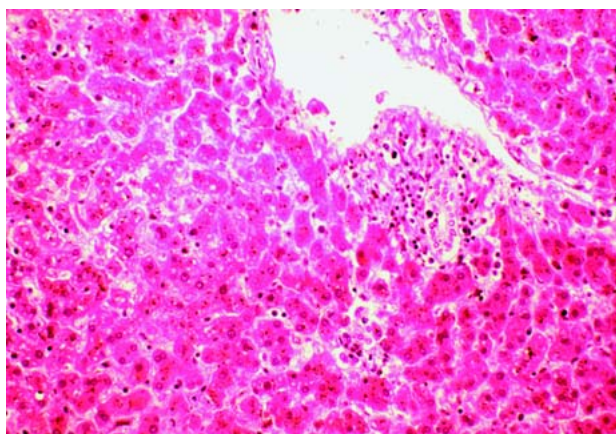


Figura 6 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: corte histológico de fígado demonstrando discreta esteatose microvesicular e infiltrado inflamatório mononuclear portal (HE – 400x).

dialíticos. A recuperação a partir daí pode ser rápida, com surgimento de diurese intensa e episódios de hipertensão arterial. A taxa de letalidade é baixa e varia de 1 a 10%, sendo as infecções causadas pelo vírus Puumala, prevalente no norte da Europa, aquelas com menor índice de óbitos (< 1%). Essa enfermidade deve ser diferenciada, clinicamente, da leptospirose e de outras febres hemorrágicas virais que ocorrem, nas mesmas áreas de ocorrência das hantavirose^{16 30 32 37 38 40 46}.

Síndrome cardiopulmonar: A SCPH apresenta-se como doença febril aguda caracterizada pelo grave comprometimento cardiovascular e respiratório que clinicamente assemelha-se a SARA^{20 25 42}. O período de incubação estimado para essa síndrome é de 0 – 33 dias, com média de aproximadamente 15 dias e mediana de 14 dias; esses dados baseiam-se na análise de 11 casos americanos cujo dia e local de exposição ao vírus eram conhecidos⁴⁹. O reconhecimento precoce dessa entidade, baseando-se nos sinais e sintomas

iniciais, não é fácil de ser realizado e pode ser confundido com outras doenças endêmicas prevalentes nas mesmas áreas, tais como o dengue e a leptospirose³⁵. Pródromos, que duram 3 a 6 dias, precedem o aparecimento do edema pulmonar; nessa fase pode-se observar a presença de febre (100%), mialgias (85-95%), náuseas (73%), diarreia (40%) e, menos frequentemente, cefaléia, vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e vertigem; tosse e dispnéia podem estar presentes nessa fase em cerca de 50 a 60% dos casos. Com o início da fase cardiopulmonar, a doença progride rapidamente, necessitando hospitalização e assistência ventilatória nas primeiras 24 horas^{20 25}. A hiperemia conjuntival e a congestão facial acontece em alguns casos^{7 35 42}.

A fase cardiorrespiratória da doença caracteriza-se pela progressiva infiltração de líquido e proteínas no interstício e alvéolos pulmonares, levando à taquipnéia, hipoxemia e taquicardia, e muitos desses indivíduos

requerem ventilação mecânica, ainda quando estão sendo avaliados em salas de emergência^{20 25 42}. A hipotensão é comum nessa fase e pode evoluir para o choque, em geral, acompanhado de grave depressão miocárdica, evidenciada pelo baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica aumentada; esse quadro hemodinâmico difere do observado no choque séptico, onde o débito cardíaco revela-se aumentado e a resistência vascular sistêmica diminuída^{20 25 42}. A morte pode ocorrer poucas horas após o início da falência respiratória, mesmo em indivíduos ventilados precocemente; alguns pacientes, entretanto, passam dias, ou mesmo semanas, sob ventilação mecânica, muitos dos quais recuperam-se sem qualquer seqüela^{2 20}. O envolvimento de outros órgãos na evolução dessa

doença pode ocorrer; na infecção causada pelo vírus Bayou, isolado no Texas, além do edema pulmonar, observou-se a presença de insuficiência renal e miosite, esta comprovada pela grande elevação dos níveis de creatinofosfoquinase²⁴. As hemorragias são pouco relatadas nessa virose, embora possam ocorrer; alterações na coagulação sanguínea mostram-se muito comuns, entretanto, os quadros de coagulação intravascular disseminada não acontecem no curso da enfermidade^{7 42}. A Figura 7 resume a progressão clínica observada em um caso não fatal de SCPH.

As alterações laboratoriais decorrentes da SCPH, embora incaracterísticas, podem trazer suporte ao diagnóstico de um caso suspeito da doença. O hemograma mostra, na maioria dos casos, a presença de hemoconcentração (hematócrito > 49%), leucocitose

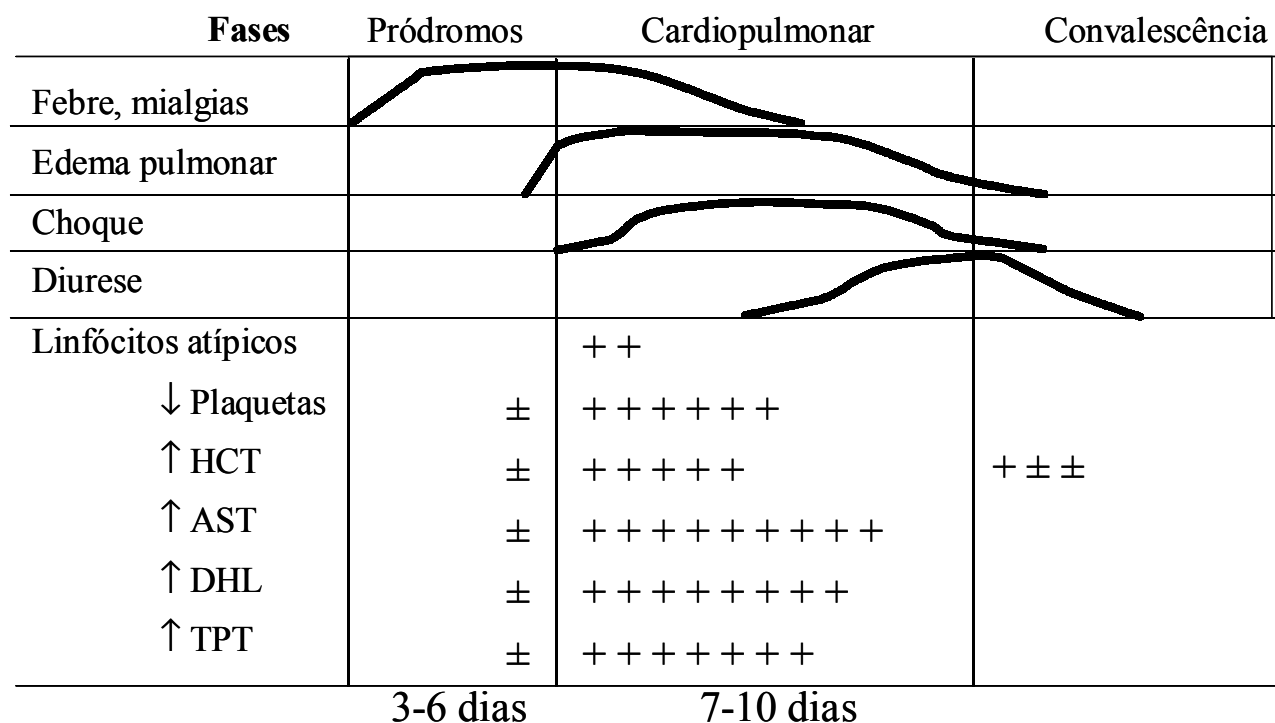


Figura 7 – Progressão clínica da síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (HCT: hematócrito; AST: aspartato aminotransferase; DHL: desidrogenase láctica; TPT: tempo parcial de tromboplastina).

com desvio a esquerda, presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia. A hemoconcentração, em geral, resulta do grande afluxo de fluidos do intravascular ao parênquima pulmonar e alguns doentes podem mostrar hematócritos superiores a 60%. A leucocitose cursa com desvio à esquerda, mostrando a presença de mielócitos, promielócitos e metamielócitos, em cerca de 30% dos casos. A presença de linfócitos atípicos no sangue periférico revela-se comum e sua ocorrência parece ser marcante no início do edema pulmonar. A trombocitopenia ocorre em mais de 80% dos casos e a queda no número de plaquetas costuma marcar a transição entre o período prodromico e a fase

edematosa da doença; na maioria dos casos, o número de plaquetas encontra-se abaixo de 100.000 células/mm³ (mediana de 89.000 plaquetas/mm³). Após a resolução do processo, o número de plaquetas retorna rapidamente ao normal^{7 25 35 42}.

Alterações no coagulograma, além da plaquetopenia, são freqüentes e incluem queda na atividade da protrombina, prolongamento do tempo parcial de tromboplastina, diminuição nos níveis de fibrinogênio sérico e, ainda, aumento considerável nos produtos de degradação da fibrina, indicando a presença de coagulação intravascular disseminada, sem, entretanto, ocasionar hemorragias cutâneas ou viscerais^{2 7 25}.

Os parâmetros gasométricos, na fase edematosa podem demonstrar hipoxemia grave em mais de 90% dos doentes, moderada acidose metabólica e hipocapnia; a introdução rápida de oxigenação por máscara melhora o quadro. Os níveis séricos de lactato encontram-se elevados nos casos graves e esse parâmetro laboratorial pode indicar mau prognóstico. A elevação de uréia e creatinina tem sido incomum nas hantavirose americanas, embora moderados sejam anotados em até 15% dos casos e, provavelmente resultam de hipovolemia e má perfusão renal. O exame rotineiro de urina não revela anormalidades^{2 7 35}.

Cerca de 75 a 100% dos pacientes com SCPH demonstram alterações das provas funcionais hepáticas; os níveis de albumina sérica encontram-se abaixo dos níveis normais em 85% dos casos e, a hipalbuminemia resulta do grande afluxo protéico do sangue para os alvéolos pulmonares na fase de edema, além de consumo em decorrência do catabolismo excessivo; as aminotransferases elevam-se pouco, com predomínio da aspartato aminotransferase (AST) sobre a alanina aminotransferase (ALT) (AST/ALT > 1). A fosfatase alcalina e a gama-glutamil transpeptidase, em geral, estão normais. A desidrogenase láctica eleva-se

muito, permanecendo assim até a resolução da enfermidade. Aumentos ocasionais séricos da creatino fosfoquinase (CPK) e da amilase podem ser detectados em alguns pacientes. A infecção pelo vírus *Bayou*, nos EUA, pode cursar com miosite, provocando, portanto, aumentos expressivos da CPK^{24 25}.

Os achados radiográficos torácicos na SCPH demonstram forma atípica de edema pulmonar por aumento de permeabilidade; em geral, esses achados diferem dos encontrados na SARA. Na SCPH, o índice cárdio-torácico é normal em praticamente todos os doentes; no período prodromico, a radiografia de tórax pode ser normal, embora evidências de acometimento respiratório estejam presentes poucas horas depois. As alterações mais comumente encontradas nesses indivíduos são: edema intersticial com presença das linhas B de Kerley, congestão hilar e peribrônquica e, derrame pleural; após 24 a 48 horas surge, de forma rápida, consolidação dos espaços aéreos, por vezes extensa, englobando a totalidade dos campos pulmonares; o derrame pleural, uni ou bilateral, acentua-se nessa fase e pode opacificar até um terço dos hemitóraces. Se a evolução da doença for favorável, essas anormalidades radiológicas desaparecem em poucos dias^{24 25 27}. (Figuras 8, 9 e 10)

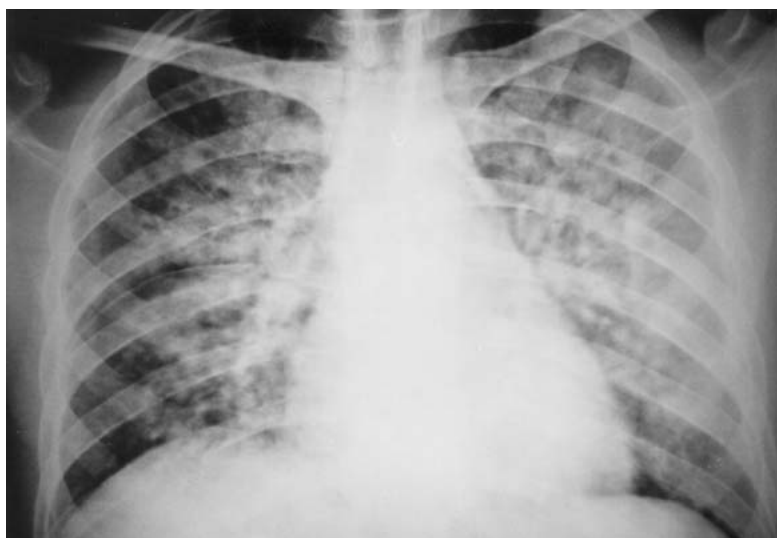


Figura 8 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: radiografia de tórax demonstrando infiltrado retículo-micronodular difuso bilateral.

O prognóstico, nos casos graves de SCPH, é ruim e a taxa de letalidade, em qualquer dos países americanos onde a doença ocorre, é elevada, evoluindo para o óbito cerca de 40 a 50% dos doentes. Em algumas áreas, onde o reconhecimento da síndrome tem sido realizado precocemente e a terapia de suporte adequadamente conduzida, a taxa de sobrevivência tem aumentado, alcançando percentuais de 70 a 80%^{20 25 35 42}.

Na tentativa de conhecer melhor alguns aspectos da SCPH no Brasil, um grupo de pesquisadores do

CENEPI – FUNASA/MS, Instituto Evandro Chagas-PA e da Universidade Federal de Uberlândia-MG, coletou dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 81 casos de SCPH ocorridos em várias regiões do Brasil nos anos de 1993 a 2000; cinquenta e oito pacientes (60%) dedicavam-se a atividades agrícolas e provavelmente adquiriram a enfermidade em locais contaminados por roedores na zona rural. A média de idade dos indivíduos acometidos pela virose era de 34 anos (variação de 13 a 65) e a doença ocorreu mais



Figura 9 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: radiografia de tórax de paciente na fase cardio-respiratória da doença, demonstrando infiltrado interstício-alveolar difuso bilateral.

freqüentemente na faixa etária entre 20 e 59 anos. O sexo masculino predominou, acometendo 80% dos indivíduos. Em 74 pacientes, onde os dados clínicos estiveram disponíveis, os sinais e os sintomas dominantes foram: febre (100%), dispnéia (81%), mialgias (78%), náuseas e vômitos (67%), cefaléia (75%), tosse (57%) e dor abdominal (50%); entre os dados laboratoriais, a hemoconcentração (Ht > 50%) ocorreu em 72% (44 / 61) e a trombocitopenia (< 150.000/mm³)

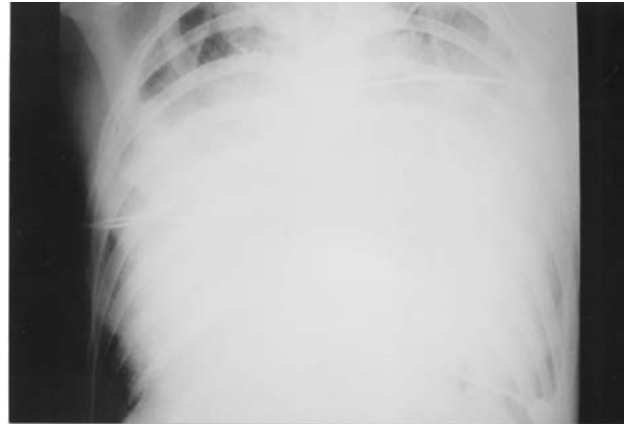


Figura 10 – Síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus: mesmo paciente da Figura 9, 12 horas após, demonstrando à radiografia do tórax velamento completo de ambos os pulmões por edema alveolar agudo.

em 78% (39/50). Em 62 casos, onde a radiografia de tórax pôde ser analisada, observou-se em 50 deles, a presença de infiltrado intersticial e alveolar, em um ou em ambos os campos pulmonares. A taxa de letalidade foi de 52% e, 100% dos doentes foram hospitalizados, com tempo médio de permanência no hospital de 4 a 5 dias (variação de 0 – 20). O intervalo médio entre o início dos sintomas e a recuperação ou óbito foi de 10,3 dias (variação de 0 a 34), revelando ser esta entidade uma doença aguda e de rápida evolução. Os pacientes curados não mostraram qualquer tipo de seqüela¹¹.

A SCPH deve ser diferenciada de numerosas outras doenças infecciosas agudas que, freqüentemente, ocorrem, de forma endêmica, em vários países americanos. Diversas patologias não infecciosas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial dessa entidade⁷. A Tabela 4 enumera as doenças que têm apresentação clínico-laboratorial similares a SCPH.

Tabela 4 – Doenças que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial da Síndrome cardiopulmonar por hantavírus

Doenças infecciosas	Doenças não infecciosas
Influenza	SARA (diversas etiologias)
Pneumonia pneumocócica	Síndrome de Goodpasture
Pneumonia aspirativa	Doença cardíaca com edema pulmonar agudo
Legionelose	Estenose mitral
Pneumonia estafilocócica	Infarto agudo do miocárdio
Pneumonia por <i>Mycoplasma</i>	Doenças do colágeno
Choque séptico (Gram – ou +)	Pneumonite eosinofílica
Peste pulmonar	Pneumonite por hipersensibilidade aguda
Antraz respiratório	Carcinoma bronquíoloalveolar
Riquetsioses	
Leptospirose (com acometimento pulmonar)	
Dengue (síndrome do choque do dengue)	
Malária (com edema agudo do pulmão)	
Histoplasmose aguda	
Febre Q	
Pneumocistose	

Autores americanos, em estudo comparativo, observaram que em pacientes com SCPH, pneumonia pneumocócica com bacteriemia, influenza e SARA inexplicada, a presença de determinados parâmetros, tais como vertigens, náuseas ou vômitos, ausência de tosse à admissão, plaquetopenia, baixos níveis de bicarbonato e hemoconcentração permitiram identificar

todos os pacientes com SCPH e excluir, pelo menos, 80% dos pacientes com SARA inexplicável³³. A utilização de técnicas sorológicas e moleculares tornaram-se imprescindíveis no diagnóstico diferencial de diversas enfermidades febris, endêmicas ou epidêmicas que, atualmente, ocorrem nos países americanos²⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das hantavirose baseia-se fundamentalmente na realização de testes sorológicos. Isolamento viral não se mostra factível na prática clínica diária^{1 35 45}. A prova sorológica mais utilizada é a imunoenzimática (ELISA), que separa anticorpos das classes IgM e IgG; o ELISA – IgM é apresentado no formato de captura para evitar reações cruzadas. Outros testes sorológicos disponíveis, incluem a imunofluorescência indireta, a neutralização, hemaglutinação passiva e western-blot. A presença dos anticorpos IgM, que surgem precocemente, já no início dos sintomas, ou a quadruplicação dos títulos de IgG em amostras de soro pareadas confirmam a suspeita clínica. Esse método diagnóstico é utilizado em ambas as formas da doença (FHSR ou SCPH). Os anticorpos da classe IgG persistem por toda a vida do indivíduo e podem ser utilizados em investigações sorológicas, visando diagnosticar infecções passadas sintomáticas ou assintomáticas. Um ensaio western-blot, usando antígenos recombinantes e conjugados isotípicos específicos para diferenciar anticorpos IgM e IgG, foi desenvolvido recentemente para diagnóstico da SCPH e os resultados obtidos com esse novo teste concordam com os testes imunoenzimáticos. O uso de cepas locais para a realização

das reações sorológicas não tem sido possível, embora isso não seja considerado essencial uma vez que os diversos hantavírus possuem alta semelhança na seqüência de aminoácidos^{1 2 25}.

A imunohistoquímica, aplicada aos tecidos com a finalidade de identificar antígenos virais, é outra forma de confirmação diagnóstica, sendo fundamentalmente utilizada em casos fatais, nos quais não se pode obter amostras de soro durante o período da doença. Diagnósticos retrospectivos também podem ser realizados através do uso dessa técnica em tecidos parafinados, retirados de necropsias realizadas meses ou anos antes^{25 35}.

O PCR-RT (PCR com transcrição reversa) pode ser utilizado para identificar o RNA viral em amostras de sangue ou tecidos provenientes de casos suspeitos. Esse teste usualmente identifica o RNA viral nos primeiros 7 a 10 dias de doença. Embora *primers* sensíveis para amplificação, provenientes de seqüências genéticas obtidas de tecidos humanos ou de roedores tenham sido utilizadas, existem, por vezes, diferenças significativas entre os vírus isolados de cada região ou país, complicando o uso e a sensibilidade da técnica para uso rotineiro no diagnóstico das hantavirose^{25 35 45}.

TRATAMENTO

Não há tratamento específico. Casos graves da doença devem ser tratados em unidades de terapia intensiva^{35 42}. Cumpre lembrar que, na maioria das vezes, o médico assistente não estará com a confirmação do diagnóstico em mãos, portanto, o tratamento instituído deverá envolver medidas terapêuticas destinadas a outras infecções pulmonares, freqüentemente, incluídas no diagnóstico diferencial de pneumonias comunitárias graves como, por exemplo, antibioticoterapia cujo espectro deve incluir patógenos habituais e atípicos (quinolonas de nova geração: levofloxacina ou gatifloxacina). Se a suspeita de hantavirose for elevada, com base nos dados hematológicos e epidemiológicos, cuidado deve ser tomado com a administração intravenosa de fluidos, que se excessiva, poderá precipitar o edema pulmonar. A infusão de líquidos deverá ser controlada, utilizando-se parâmetros de pressão venosa central ou através da medida da pressão capilar pulmonar, obtida após a colocação de catéter de Swan-Ganz. Grande número de pacientes desenvolvem hipotensão e/ou choque, cujo tratamento deve incluir, além da reposição volêmica, o uso de drogas vasoativas, com efeito inotrópico, tais como dobutamina

(5 a 10ug/kg/min) ou dopamina (4 – 8ug/kg/min), administradas por via venosa e de forma contínua. Alguns autores preconizam o uso precoce dessas aminas, com a finalidade de prevenir o aparecimento do choque e da depressão miocárdica que ocorrem de forma sistemática nas formas graves. Após o término do período prodromico, instala-se a fase cardiopulmonar da doença, com o desenvolvimento de insuficiência respiratória e grave hipoxemia, cujo tratamento inicial, deve incluir, suplementação de oxigênio, preferentemente por máscara (com 10l/O₂), devendo-se periodicamente realizar a dosagem dos gases sanguíneos para avaliar a eficácia dessa medida. Um percentual elevado desses doentes necessitará, entretanto, de ventilação mecânica, alguns durante poucos dias, outros, por períodos mais prolongados, que podem perdurar por semanas. A oxigenação através de membrana extracorpórea e a inalação de óxido nítrico têm sido utilizadas no tratamento desses pacientes, embora os dados de literatura sejam ainda insuficientes para avaliar sua verdadeira eficácia. A acidose metabólica, quando presente, deverá ser tratada com doses adequadas de bicarbonato de sódio.

Infelizmente, quase a metade dos doentes morrem após o desenvolvimento do edema pulmonar e do choque, alguns de forma rápida. A duração média da enfermidade desde o início dos sintomas até a cura ou óbito é de cerca de 7 a 10 dias^{2 12 20 35}.

Os corticoesteróides têm sido utilizados por alguns autores. Os resultados de estudos não controlados, realizados nos EUA, não mostraram benefícios, particularmente nas fases avançadas da doença, quando o edema pulmonar já se instalou. Nos doentes tratados pelo nosso grupo, na Enfermaria de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de Uberlândia, observamos que, quando tratados, na fase inicial da pneumonite, antes do maciço extravasamento de líquidos para os espaços alveolares, com altas doses de corticoesteróides (400mg/dia, de hidrocortisona, EV), havia melhora rápida da taquipnéia, da dispnéia e da hipoxemia, provavelmente devido ao bloqueio desencadeado por essas drogas na secreção de citocinas pró-inflamatórias; note que alguns pacientes reverteram todo o quadro clínico entre 24 e 48 horas após o início do esteróide. Falta, entretanto, a realização de estudo controlado, duplo cego, utilizando essas drogas, para comprovar a sua real eficácia^{12 35}.

A ribavirina, um análogo de nucleosídeo com ampla atividade anti-viral, tem se mostrado ativa *in vitro* sobre os hantavírus. Nos EUA, um estudo controlado aberto, utilizando essa droga, por via endovenosa, em pacientes

com suspeita da doença, está sendo conduzido desde 1993; ainda sem resultados. Na FHSR, a utilização da ribavirina parece ser útil se administrada antes do 4º dia de doença. A dose preconizada para essa forma clínica de hantavirose deve ser similar à utilizada para a febre de Lassa, arenavirose prevalente em algumas regiões da África (dose de ataque: 2g / EV, após 1g de 6/6 horas EV por 4 dias, completando-se com 0,5g de 8/8 horas pela mesma via por mais 6 dias; total de 10 dias)^{8 22}.

Na FHSR, o manuseio do paciente deve focalizar o balanço hídrico, que deve ser rigoroso. A administração de fluidos, nos períodos febril e hipotensivo, deve ser cuidadosa, uma vez que grande parte dos líquidos administrados extravasam para o terceiro espaço, precipitando o edema pulmonar, particularmente nos períodos de oligúria. Os diuréticos são relativamente ineficazes e a diálise peritoneal ou hemodialise pode salvar a vida de muitos doentes, à semelhança do que se observa nos casos graves de leptospirose. As hemorragias incontroláveis permanecem como causa importante de morte nesses indivíduos e o uso de heparina tem sido contraindicado nessas situações, uma vez que a maioria dos casos não desenvolve coagulação intravascular disseminada. Com o manuseio cuidadoso, a maioria dos doentes com FHSR se recuperam completamente. A taxa de letalidade nessa forma da virose mostra-se baixa particularmente nos casos diagnosticados na Europa (cerca de 1 a 5%)¹⁶.

PREVENÇÃO

A prevenção das hantavirose baseia-se na implementação de medidas que impeçam o contato do homem com os roedores e seus excretas. O controle desses reservatórios naturais do vírus no ambiente silvestre não é prático e pode levar a um desequilíbrio ecológico. Entretanto, a eliminação dos animais no peridomicílio e no domicílio mostra-se factível e deve ser realizado de forma estratégica e contínua. As construções rurais para habitação humana e para deposição de grãos e rações devem conter alguma forma de proteção contra a entrada desses animais (tela metálica de malha fina, por exemplo) e além disso, iscas contendo substâncias anticoagulantes devem ser distribuídas nesses locais periodicamente para evitar a instalação e a proliferação desses mamíferos¹⁸. Estratégias devem ser montadas para diminuir o contato humano com os dejetos infectantes; construções fechadas há várias semanas ou meses em áreas rurais devem ser primeiramente abertas para ventilação e qualquer limpeza no local evitada, para não permitir a aerossolização de partículas virais; antes de qualquer procedimento, molha-se o assoalho do local com dejetos de roedores com água contendo detergente ou hipoclorito de sódio e só após 30-60 minutos de espera, procede-se a limpeza. Da mesma forma, deve-se evitar o contato com roedores mortos ou vivos, eventualmente capturados no domicílio. Máscaras com filtro do tipo P3 devem ser utilizadas na exploração ou limpeza de ambientes sabidamente contaminados.

Todos os alimentos para uso humano ou animal (cereais e rações, por exemplo) necessitam acondicionamento em *containers* de plástico hermeticamente fechados para impedir o acesso de roedores^{18 35}.

A população que habita áreas rurais deve ser orientada quanto ao perigo de se adquirir a moléstia durante suas atividades domésticas, procurando-se sempre estimular fazendeiros e agricultores a controlar os roedores em suas propriedades rurais. Atividades de lazer (caça ou pesca, acampamentos) desenvolvidas em áreas rurais ou florestais acarretam riscos de aquisição dessa virose; precauções devem ser tomadas, portanto, para impedir o contato com ambientes contaminados.

A possibilidade de transmissão interhumana, por via respiratória, comprovada apenas na epidemia pelo vírus *Andes* na Argentina, não tem sido observada em nosso meio, nem em outros países, como EUA, Paraguai ou Uruguai. As medidas recomendadas no manuseio dos pacientes incluem o uso de luvas e avental para impedir o contato com secreções, não havendo, contudo, necessidade de uso de máscaras ou isolamento respiratório³⁵.

Esforços têm sido desenvolvidos para se obter uma vacina contra as hantavirose. Hoje, encontra-se disponível uma vacina inativada para proteção contra os vírus Hantaan e Seoul, com comprovada eficácia, embora avaliações adicionais devam ser realizadas. Essas vacinas não parecem conferir proteção cruzada contra os vírus prevalentes no continente americano^{35 39}.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Dr. Mauro El-Khoury, médico veterinário e epidemiologista do Centro Nacional de Epidemiologia da Fundação Nacional de Saúde (CENEPI – FUNASA), pela valiosa contribuição a esse trabalho, fornecendo-nos os dados atualizados sobre as hantavirose no Brasil. Graças a ele e a sua equipe, os médicos e pesquisadores brasileiros passaram a ter melhor conhecimento acerca dessa virose emergente nos diversos estados brasileiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bharadwaj M, Nafchissy R, Goode D, Koster F, Hyelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 180:2030-2034, 1999.
- Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 19:387-395, 1994.
- Catoni G, Lazaro M, Resa A, Arellano O, Amestoy AM, De Bunder S, Herrero E, Perez A, Larriue E. Hantavirus pulmonary syndrome in the province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 39:191-196, 1997.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993. *MMWR*, 42:816-820, 1993.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of acute illness – south western United States, 1993. *MMWR* 42:421-424, 1993.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus pulmonary syndrome. Panama, 1999 – 2000. *MMWR* 49: 205-207, 2000.
- Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, Sotir M, Ksiazek TG, Mertz GJ, Rolin PE, Baum KF, Pavia AT, Christenson JC, Rubin PJ, Jolson HM, Behrman RE, Khan AJ, Wilson Bell LJ, Simpson GL, Hawk J, Holman RC, Peters CJ and the Ribavirin Study Group. Discriminators between Hantavirus – Infected and Uninfected Persons Enrolled in a Trial of Intravenous Ribavirin for Presumptive Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 34:293-304, 2002.
- Chapman LE, Mertz GL, Peters CJ. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome; safety and tolerance during one year of open label experience. *Antiviral Therapy* 4:211-219, 1999.
- Clement J, McKenna P, Colson P. Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in New England and Europe. *New England Journal of Medicine* 331:545-546, 1994.
- Cosgriff TM. Mechanisms of disease in hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Reviews of Infectious Diseases* 13:97-107, 1991.
- EL-Khoury M. CENEPI, FUNASA. Ministério da Saúde . Informação pessoal.
- Ferreira MS, Nishioka SA, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha A. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: Clinical aspects of three new cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 42:41-46, 2000.
- Ferrer JF, Colleen BJ, Esteban E, Galligan D, Basombrio MA, Peralta Ramos M, Bharadwaj M, Torrez-Martinez N, Callahan J, Segovia A, Hjelle B. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59:438-444, 1998.
- Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues FB. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 34:13-23, 2001.
- Figueiredo LTM, Morelli ML, Almeida VS, Félix PR, Bruno JC, Ferreira IB, Mauçano FD. Hantavirus pulmonary syndrome in Guariba SP, Brazil. Report of 2 cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 41:131-137, 1999.
- Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Hemorrhagic fever with renal syndrome: a review. *Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases* 60:R1, 1985.
- Galeno H, Mora J, Villagra E, Fernandez J, Hernandez J, Mertz GJ, Ramirez E. First Human Isolate of Hantavirus (Andes virus) in the Americas. *Emerging Infectious Diseases* 8:657-661, 2002.
- Glass GE, Johnson JS, Hodenbach GA, Disalvo CLJ, Peters CJ, Childs JE, Mills JM. Experimental evaluation of rodent exclusion methods to reduce hantavirus transmission to humans in rural housing. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 56:359-364, 1997.
- Glass GE, Watson AJ, Le Duc JW, Childs JE. Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United States. *Nephron* 68:48-51, 1994.
- Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE. Cardiopulmonary manifestations of the hantavirus pulmonary syndrome. *Critical Care Medicine* 24:252-258, 1996.
- Hinrichsen SML, Andrade AM, Clement J, Leirs H, McKenna P, Matthys P, Neild G. Evidence of hantaviral infection in Brazilian patients from Recife with suspected leptospirosis. *Lancet* 341:50, 1993.
- Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang Y, Smith JI, Wu ZO, Le Duc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN, Oland DD, Gui E, Gibbs PH, Yuan GH, Zhang TM. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 164:1119-1127, 1991.
- Hutchinson KL, Rollin PE, Peters CJ. Pathogenesis of a north American hantavirus, Black Creek Canal virus in experimentally infected *Sigmodon hispidus*. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene* 59:58-65, 1998.
- Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, Rawlings JA. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency and myositis associated with infection by Bayou Hantavirus. *Clinical Infectious Diseases* 23:495-500, 1996.
- Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic and virologic aspects. *Seminars Respiratory Infections* 10:259-269, 1995.
- Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Peters CJ, Nichol ST. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* 238:115-127, 1997.
- Ketani LH, Williamson MR, Telepak RJ, Levy H, Koster FT, Nolte KB, Allen SE. Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 191:665-668, 1994.
- Le Duc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos P, Rosa E, Maiztegui JI. Isolation of a Hantaan-related virus from Brazilian

- rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:810-815, 1985.
29. Lee HW. Korean hemorrhagic fever. *Progress of Medical Virology* 28:96-113, 1982.
 30. Lee JS. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Kidney International* 40:88-93, 1991.
 31. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor(TNF)- α , soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6 and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 173:38-43, 1996.
 32. Linderholm M, Sandström T, Rinnström O, Groth S, Blomberg A, Tärnvik A. Impaired pulmonary function in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 25:1084-1089, 1997.
 33. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clinical Infectious Diseases* 21:643-649, 1995.
 34. Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, Zaki SR, Koster FT, Madar D, Merlin TL, McFelle PJ, Umland ET, Zumwalt RE. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Human Pathology* 26:110-120, 1995.
 35. Peters CJ. HPS in the Americas. *In*: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM (eds) *Emerging infections 2*, Washington DC, ASM Press, p.17-64, 1998.
 36. Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheri A. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *Journal of Genetic Virology* 77:2677-2687, 1996.
 37. Ruo SL, Li YI, Tong Z, Ma QR, Lui ZL, Tang YW, Ye KL, Xu ZY, McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Retrospective and prospective studies of hemorrhagic fever with renal syndrome in rural China. *Journal of Infectious Diseases* 170:527-534, 1994.
 38. Schmaljohn C. Prospects for vaccines to control viruses in the family Bunyaviridae. *Review of Medical Virology* 4:185-196, 1994.
 39. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantavirus: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* 3:95-104, 1997.
 40. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR. Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden: prospective study of 74 cases. *Review of Infectious Diseases* 11:949-955, 1991.
 41. Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, Veiga APR, Canzian M, Marotto PCF, Lima VCP. Hantavirus pulmonary syndrome: report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 39:231-234, 1997.
 42. Simpson SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Heart & Lung* 27:51-57, 1998.
 43. Spiropoulou C, Morzunov S, Feldman H, Sanchez A, Peters CJ, Nichol ST. Genome structure and variability of a virus causing hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 200:715-723, 1994.
 44. Tapia M. Síndrome pulmonar por hantavirus. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 13:103-110, 1997.
 45. Terajima M, Hendershot JD, Kariwa H, Koster FT, Hjelle B, Goade D. High levels of viremia in patients with the hantavirus pulmonary syndrome. *Journal Infectious Diseases* 180:2030-2034, 1999.
 46. Van Ypersele de Stihou V. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. *Kidney International* 35:80-83, 1991.
 47. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE. An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina: person-to-person transmission. *Emerging Infectious Diseases* 3:171-174, 1997.
 48. Xiao SY, Le Duc JW, Chu Yk, Schmaljohn CS. Phylogenetic analyses of virus isolates in the genus Hantavirus, family Bunyaviridae. *Virology* 198:205-217, 1994.
 49. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, Garham KL, Khan AS, Ksiazek TG, Metzger KB, Peters CL. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 62:714-717, 2000.
 50. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *American Journal of Pathology* 146:552-579, 1995.