

Atualidades/Actualities

FEBRE HEMORRÁGICA COM SÍNDROME RENAL: UMA AMEAÇA PARA AS AMÉRICAS?

Lygia Busch Iversson *

Com este título foi apresentado um dos temas constantes da mesa-redonda sobre Epidemiologia e Controle de Arboviroses, no XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical realizado no Rio de Janeiro, em fevereiro do presente ano. Diz respeito à doença humana determinada pelo vírus Hantaan. Os motivos da inclusão deste assunto em uma sessão onde foram discutidos aspectos de arboviroses de significativa importância atual para o país — febre amarela, dengue, infecção por Oropouche e encefalite por Rocio, prende-se não só ao crescente interesse que o vírus Hantaan, considerado um arbovírus da família *Bunyaviridae*, vem despertando entre clínicos, virologistas e epidemiologistas da Ásia, Europa e Continente Americano, como pelas recentes observações que sugerem a circulação deste agente em roedores de áreas urbanas do Brasil.

Na exposição que o Dr. James Le Duc, do Walter Reed Army Institute of Research, USA, realizou aos congressistas sobre esta grave moléstia transmitida por roedores, referiu-se ao encontro de anticorpos imunofluorescentes para o vírus Hantaan em 14% de uma amostra de ratos capturados em São Paulo.

Esta não foi a primeira observação sobre o vírus no Brasil. Em 1981, no Pará, os soros de cerca de 500 pessoas residentes em áreas onde ocorre doença sistêmica atribuída ao bunyavírus Oropouche foram testados, por imunofluorescência, para o vírus Hantaan e Oropouche. Observou-se

soros reagentes apenas para o primeiro vírus. Os reagentes para o segundo nem sempre o foram para o primeiro, eliminando a possibilidade de se tratar de reações cruzadas. Essas informações induziram à realização de um pequeno levantamento sorológico em 50 roedores capturados na área urbana de Belém, em terreno do Instituto Evandro Chagas e em quintas das residências de funcionários daquela Instituição. Verificou-se a presença de anticorpos imunofluorescentes para Hantaan em 50% dos roedores (Travassos da Rosa, 1983 **). Embora limitados, esses dados denunciam a presença no país desse agente que aqui possivelmente poderá encontrar uma estrutura epidemiológica favorável à sua sobrevivência e à sua disseminação.

A doença por ele determinada, Febre hemorrágica coreana, foi identificada pela primeira vez em soldados da Organização das Nações Unidas servindo na Coreia, atingindo, entre 1951 e 1954, mais de 3.000 homens¹⁹. Smadel¹³ (1953) a descreve como moléstia de início súbito com intensa cefaléia, febre, calafrios, face congestionada, hiperemia de mucosas e geralmente anorexia e vômitos. Entre o 3º e 4º dias surge uma erupção petequial no palato e prega axilar. Depois do 4º dia o doente típico desenvolve albuminúria súbita e severa. O período entre o terceiro e sexto dia é de particular importância para a evolução da doença. Alguns pacientes iniciam sua recuperação caracterizada por diarreia que substitui a oligúria e albuminúria. Outros, mais afetados, apre-

* Do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — 01255 — São Paulo, SP — Brasil.

** Comunicação pessoal.

sentam fenômenos generalizados em que episódios de hipotensão e choque são comuns. Os valores de nitrogênio não protéico, creatinina e potássio sanguíneos se elevam, às vezes, a níveis extremamente altos, os últimos determinando alterações eletrocardiográficas. Nos que se recuperam persistem seqüelas. Ordinariamente, a capacidade de concentrar a urina permanece diminuída por um período variável de tempo. O óbito ocorre em seqüência a um período prolongado de choque ou em decorrência de insuficiência renal, atingindo 10% dos pacientes. Esta letalidade foi reduzida a valores próximos a 5% na medida que se aperfeiçoou o atendimento de pacientes em um Centro de Febre Hemorrágica, especialmente instalado (Sheedy e col.¹², 1954).

Quando da sua identificação na Coreia foi considerada semelhante à moléstia descrita por pesquisadores russos e japoneses na Sibéria e na Manchúria, durante a década de 1940 (Smadel¹³, 1953, Traub e col.¹⁶, 1954). Admitia-se que nessas entidades o agente etiológico se mantinha na natureza em um ciclo envolvendo roedores e artrópodes, possivelmente ectoparasitas dos primeiros.

Essas observações de similaridade clínica consolidaram-se quando foi possível o isolamento de um vírus, agente causal da Febre hemorrágica coreana, de tecido pulmonar e renal de um roedor, *Apodemus agrarius coreae*, capturado em área rural do sul da Coreia (Lee e col.³, 1978) e o seu crescimento em cultura de células humanas derivadas de um carcinoma de pulmão, células A — 549 (French e col.¹, 1981). Dispondo-se de antígenos foi possível testar, por imunofluorescência, a presença de anticorpos específicos em soros de doentes procedentes do leste da URSS (Lee e col.³, 1978), do Japão (Lee e col.⁶, 1979), da República Popular da China (Lee e col.²⁰, 1980, Yutu e col.²⁰, 1981) e do Norte da Escandinávia (Svedmyr e col.^{14,15}, 1980, 1979, Lee e col.⁵, 1979). Nesses locais e na Europa oriental (Gajdusek², 1962), quadros clínicos semelhantes recebiam as diferentes denominações

de Febre hemorrágica epidêmica (ou Febre de Songo (Japão), Febre hemorrágica com síndrome renal (República Popular da China), nefrosonefrite hemorrágica (URSS), nefrite epidêmica (Europa oriental) e nefropatia epidêmica (Escandinávia). Os resultados dos testes sorológicos evidenciaram que os agentes determinantes das moléstias, nos doentes examinados, eram similares ou estreitamente relacionados antígenicamente.

O vírus isolado por Lee e col.³ (1981) foi por eles denominado Hantaan. Os mesmos pesquisadores, estudando experimentalmente a infecção e a transmissão intraespecífica do vírus em *Apodemus agrarius coreae*, confirmaram a suspeita, de longa data existente, que a urina de roedores era o mais provável veículo de transmissão da infecção ao homem. Porém não encontraram indícios da participação de ectoparasitas na transmissão intraespecífica em roedores.

A inclusão do vírus Hantaan na família Bunyaviridae foi recomendada por Mc Cormick e col.¹¹ (1982) e White e Shirey¹⁸ (1982), que em seus estudos morfológicos das partículas virais, concluíram pela inequívoca evidência de sua similaridade com outros elementos dessa família. Segundo esses autores já estão em andamento pesquisas bioquímicas e sorológicas que permitam a classificação do vírus em um sorogrupo definido.

Mas o aspecto epidemiológico de maior importância em relação a Febre hemorrágica coreana foi evidenciado quando da observação que não só ratos de área rural poderiam ser reservatórios do seu agente etiológico. Os primeiros relatos dizem respeito a surtos epidêmicos da moléstia em diversas localidades do Japão, a partir de 1975, atingindo pessoal de laboratório que utilizava ratos em suas pesquisas. Nesses locais não se estava trabalhando com o vírus Hantaan e não se conheciam casos da moléstia nas áreas próximas (Umenai e col.¹⁷, 1979). Os dados epidemiológicos e a investigação sorológica dos ratos de laboratório os indicaram como possível fonte de infecção, não

tendo sido possível elucidar a forma com que se infectaram.

Recentemente Lee e Johnson³ (1982) publicaram o relato de nove casos de infecções clinicamente aparentes por vírus Hantaan, ocorridas entre 1971 e 1979, em 9 pessoas, funcionários ou visitantes do laboratório do Instituto de Virus da Universidade da Coreia. Quatro desses doentes, incluindo dois visitantes casuais, apresentaram a doença no período de 4 meses depois que ratos albinos, linhagem Wistar (Wistar rats), foram inoculados pela primeira vez com este vírus. Um dos visitantes permaneceu na dependência onde estavam os animais durante menos de 5 min. Nenhuma das infecções foi associada com inoculações parenterais acidentais, levando a supor uma transmissão por aerossóis, que se mostrou mais elevada durante o inverno, quando havia menor circulação de ar e mais baixo teor de umidade nas salas onde se alojavam os ratos. Esses achados e o encontro de doentes com anticorpos imunofluorescentes para Hantaan, moradores em áreas urbanas de Osaka (Japão) e Seoul (Coreia), sugeriam que ratos urbanos estivessem envolvidos na transmissão do vírus (Lee e col.^{6,7}, 1979, 1980).

Dando seguimento a esta linha de raciocínio, Lee e col.⁹ (1982) desenvolveram uma pesquisa em ratos urbanos capturados em Seoul e em quatro outras cidades coreanas. Anticorpos fluorescentes para Hantaan estavam presentes nos soros de 13% de 477 *Rattus norvegicus* e 11% de *Rattus rattus*. O antígeno foi encontrado em tecido pulmonar de 42 animais e o vírus foi recuperado de 23 deles, 21 dos quais *Rattus norvegicus*. Os autores enfatizam que essas observações sugerem uma infecção crônica semelhante a do *Apodemus agrarius* e que se acompanhada por viremia crônica possibilita aos ratos urbanos disseminar o vírus para locais bem distantes de suas pressumíveis origens euro-asiáticas. Recomendam os autores urgentes investigações em áreas urbanas, especialmente em cidades portuárias.

Evidentemente outras moléstias transmissíveis se situam em uma primeira linha de prioridade de pesquisa no nosso país mas nos parece oportuno a divulgação destes conhecimentos sobre esta emergente zoonose no sentido de um alerta aos sanitaristas, aos clínicos e aos que estão desenvolvendo pesquisas em ou utilizando roedores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRENCH, G.R. et al. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science*, 211:1.046-8, 1981.
2. GAJDUSEK, D.C. Virus hemorrhagic fever: special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever). *J. Pediatr.*, 60:841-57, 1962.
3. LEE, H.W. & JOHNSON, K.M. Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. infect. Dis.*, 146:645-51, 1982.
4. LEE, H.W. et al. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. infect. Dis.*, 137:298-308, 1978.
5. LEE, H.W. et al. Aetiological relation between Korean hemorrhagic fever and nephropathia epidemica. *Lancet*, 1:186-7, 1979.
6. LEE, H.W. et al. Etiological relation between Korean hemorrhagic fever and epidemic hemorrhagic fever in Japan. *Biken J.*, 22:41-5, 1979.
7. LEE, H.W. et al. Korean hemorrhagic fever patients in urban areas of Seoul. *Korean J. Virol.*, 10:1-6, 1980.
8. LEE, H.W. et al. Intraspecific transmission of Hantaan virus, etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in the rodent *Apodemus agrarius*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 30:1.106-12, 1981.

9. LEE, H.W. et al. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. *J. infect. Dis.*, 146:638-44, 1982.
 10. LEE, P.W. et al. Aetiological relation between Korean hemorrhagic fever with renal syndrome in People's Republic of China. *Lancet*, 1:819-20, 1980.
 11. MC CORMICK, J.B. et al. Morphological identification of the agent of Korean hemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. *Lancet*, 1:765-8, 1982.
 12. SHEEDY, J.A. et al. The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. Symposium on epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Med.*, 16:619-709, 1954.
 13. SMADEL, J.E. Epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. publ. Hlth*, 43:1.327-30, 1953.
 14. SVEDMYR, A. et al. Antigenic differentiation of the viruses causing Korean hemorrhagic fever and epidemic (endemic) nephropathy of Scandinavia. *Lancet*, 2:315-6, 1980.
 15. SVEDMYR, A. et al. Epidemic nephropathy in Scandinavia is related to Korean haemorrhagic fever. *Lancet*, 1:100, 1979.
 16. TRAUB, R. et al. Potential vectors and reservoirs of hemorrhagic fever in Korea. *Amer. J. Hyg.*, 59:291-305, 1954.
 17. UMENAI, T. et al. Korean haemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. *Lancet*, 1:1.314-6, 1979.
 18. WHITE, J.D. & SHIREY, F.C. Hantaan virus, aetiological agent of Korean haemorrhagic fever has Bunyaviridae-like morphology. *Lancet*, 1:768-71, 1982.
 19. WORKING GROUP ON HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME, Tokyo, Japan, 1982. *Report*. Manila, Philippines, World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific, 1982. (WP/CRP/ICP/BYM/012).
 20. YUTU, J. et al. Seroepidemiologic study of epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Chin. med. J.*, 94:221-8, 1981.
- Recebido para publicação em 26/04/1983*
Aprovado para publicação em 13/05/1983