

# Febres hemorrágicas por vírus no Brasil

## Viral hemorrhagic fevers in Brazil

Luiz Tadeu Moraes Figueiredo<sup>1</sup>

### RESUMO

Chamando a atenção para as febres hemorrágicas por vírus, que em sua maioria tem escassa informação divulgada e provavelmente são subnotificadas, mostra-se neste artigo casos clínicos das 4 doenças deste tipo que ocorrem no Brasil: febre amarela, dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue, febre hemorrágica por arnavírus e síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. Também, relevantes aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos destas viroses são aqui abordados. São doenças que têm alta letalidade e induzem extravasamento capilar e coagulopatia, que podem ser evidenciados pela elevação do hematócrito e plaquetopenia. A suspeita clínica e o tratamento precoce são fundamentais à sobrevivência dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Febre hemorrágica por vírus no Brasil. Febre amarela. Dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue. Febre hemorrágica por arnavírus. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

### ABSTRACT

To call attention to viral hemorrhagic fevers, diseases that are mostly underdivulged and, probably, underreported, we present here case reports of the 4 diseases of this kind that occur in Brazil: yellow fever, dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome, arenavirus haemorrhagic fever and hantavirus cardiopulmonary syndrome. Relevant clinical, epidemiological and laboratorial diagnostic aspects of these viral haemorrhagic fevers are also shown here. These diseases have a high case fatality rate, induce capillary leaking and blood coagulation disturbances that are evidenced by hemoconcentration and thrombocytopenia. An early clinical diagnosis and treatment is fundamental for patient survival.

**Key-words:** Viral hemorrhagic fevers in Brazil. Yellow fever. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Arenavirus haemorrhagic fever. Hantavirus cardiopulmonary syndrome.

As febres hemorrágicas de origem viral ocorrem em praticamente todo o mundo e são causadas por vírus de RNA pertencentes a 4 famílias, *Flaviviridae* (febre hemorrágica de Omsk, febre da floresta de Kyasanur, dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue e febre amarela), *Bunyaviridae* (febre hemorrágica do Congo e da Criméia, febre do vale Rift, febre hemorrágica com síndrome renal por hantavírus e síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus), *Arenaviridae* (febres hemorrágicas dos vírus Junin, Machupo, Guanarito e Sabiá na América do Sul e do vírus Lassa na África) e *Filoviridae* (febres hemorrágicas dos vírus Marburg e Ebola). São doenças graves e de alta letalidade que produzem distúrbios hemorrágicos, síndromes do extravasamento de fluidos, com ou sem dano capilar e acometem comumente fígado, rins e sistema nervoso central<sup>2</sup>.

As febres hemorrágicas por vírus são zoonoses, em sua maioria associadas a animais silvestres, como primatas, roedores e possivelmente morcegos. A transmissão viral para o homem dá-se pela picada de artrópodo infectado, ou inalação de partículas da excreta de roedores infectados. Os vírus causadores mantêm-se na natureza em ciclos zoonóticos complexos e mostram-se adaptáveis a novas situações, contra as quais respondem de maneira eficiente, criando novos ciclos e produzindo mutantes virais. Alguns destes vírus passaram a incluir o homem em seus ciclos mantenedores, utilizando vetores antropofílicos na transmissão. Este é o caso dos vírus do dengue, que de ciclo ancestral no Sudeste Asiático envolvendo primatas e mosquitos da mata, evoluíram para um ciclo urbano no qual o homem virêmico infecta o mosquito *Aedes aegypti*, que transmite o vírus a outros seres humanos<sup>9</sup>.

1. Centro de Pesquisa em Virologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

**Endereço para Correspondência:** Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. Centro de Pesquisa em Virologia/FMRP/USP. Av. Bandeirantes 3900, 14049-900 Ribeirão Preto, SP. Tel: 55 16 3602-3271, Fax: 55 16 3633-6695

e-mail: ltmfigue@fmrp.usp.br

Recebido para publicação em 19/12/2005

Aceito em 27/1/2006

Transmissão interpessoal de vírus causadores de febre hemorrágica, via aerossóis ou contato estreito com secreções, tem sido descrita, inclusive contaminando médicos e equipe de enfermagem na lida com estes pacientes. Nestes casos, o mecanismo de transmissão não tem sido definitivamente esclarecido. Ainda, causadores de febres hemorrágicas, especialmente *Arenaviridae* e *Filoviridae*, tem sido experimentados como potenciais armas de guerra biológica por vários países<sup>1</sup>.

No Brasil, são observadas 4 febres hemorrágicas por vírus: a febre amarela, o dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue (DHF/DSS), a febre hemorrágica por arnavírus e a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH). Discute-se neste artigo aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos destas febres hemorrágicas introduzindo, cada uma delas, com um caso clínico.

## FEBRE AMARELA

Paciente do sexo feminino, de 35 anos, residente às margens do Rio Negro no Amazonas, apresentava febre, cefaléia, dor abdominal, vômitos e diarreia há 6 dias, tornou-se icterícia há 24 horas, extremamente prostrada e sudorética há 6 horas. Apresentava-se em MEG, torporosa, pálida, icterícia e febril (40,2°C). A Fc era de 110 bpm e a PA 4x0cmHg. Não apresentava sufusões hemorrágicas ou visceromegalias. Os exames complementares mostravam TGO/AST de 2.200mUI/ml, TGP/ALT de 2.900mUI/ml, tempo de protrombina com 20% de atividade e creatinina de 5mg/100ml. A paciente faleceu 24 horas após a internação hospitalar. Portanto, esta paciente apresentou hepatite grave com insuficiência hepática, insuficiência renal e choque. Entre os diagnósticos diferenciais neste caso pode-se incluir malária, leptospirose, hepatite delta fulminante e sepse. Exame anátomo-patológico de fragmento do fígado da paciente mostrou hepatite medio-zonal e hepatócitos contendo corpúsculos de Councilman-Rocha Lima e o vírus da febre amarela foi isolado do sangue da paciente por inoculação em camundongos recém-nascidos (adaptado de Heraud et al, 1999)<sup>11</sup>.

O vírus da febre amarela bem como os vírus do dengue, que serão abordados em seguida, estão incluídos entre os 70 agentes que compõem o gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. Estes são vírus de formato esférico, com aproximadamente 50nm de diâmetro, envelopados e com projeções na superfície (espículas) que correspondem às proteínas do envelope (E) e da membrana (M). O genoma dos *Flavivirus* é constituído por RNA de fita simples, linear, de polaridade positiva e que, em 10 genes, codifica três proteínas estruturais (a do core-C, a M e a E) e sete não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5)<sup>3</sup>.

O vírus da febre amarela, para se manter na natureza sofre grande pressão seletiva e responde a esta com uma enorme capacidade de adaptação. Supõe-se que este vírus, após introduções nas Américas a partir da África causando epidemias urbanas transmitidas por *Aedes aegypti*, adaptou-se a um novo ciclo, silvestre, envolvendo macacos americanos e mosquitos *Haemagogos* e se mantém hoje como uma zoonose de primatas.

Os *Haemagogos* habitam a copa das árvores e sugam primatas. O homem adquire febre amarela ao penetrar no nicho ecológico desta arbovirose. Entretanto, existe o ciclo urbano da febre amarela, não observado no Brasil há mais de 60 anos, que possui como vetor o *Aedes aegypti* e tem no homem seu próprio reservatório<sup>7</sup>.

No homem, após inoculação pelo mosquito, o vírus da febre amarela infecta e se multiplica em células dendríticas epidérmicas, fibroblastos, miócitos estriados e macrófagos de linfonodos regionais. Produz uma pequena viremia e o vírus se espalha por todo o organismo atingindo fígado, principal órgão-alvo da infecção, baço, rins, medula óssea e músculos cardíacos esqueléticos. Entretanto, o escasso fenômeno inflamatório associado à necrose medio-zonal e presença dos corpúsculos de Councilman – Rocha Lima em hepatócitos, sugere que estas células morram principalmente por apoptose. Isto é corroborado pela presença de altos teores de TGF- $\beta$ , citocina de ação anti-inflamatória e indutora de apoptose, no tecido hepático. A patogênese da lesão renal, apesar da presença viral no local, não está bem definida. Oligúria tem sido associada à redução do fluxo sanguíneo renal por diminuição do débito cardíaco. A necrose tubular aguda, de aparecimento tardio no curso da infecção, deve resultar do colapso circulatório generalizado na forma grave da doença<sup>12</sup>.

Nos casos graves de febre amarela, dano endotelial, microtrombose, coagulação intravascular disseminada (CIVD), anóxia tissular, oligúria e choque, devem-se a um desbalanço nos teores de TNF- $\alpha$  e de outras citocinas produzidas por macrófagos, bem como à ação de células T citotóxicas. Hemorragias na febre amarela ocorrem por síntese hepática diminuída de fatores da coagulação vitamina K dependentes. Também, a CIVD e a função plaquetária alterada contribuiriam nas hemorragias dos casos graves de febre amarela. Nestes casos, ao choque sucede-se a falência de múltiplos órgãos<sup>17</sup>.

O espectro clínico da infecção por vírus da febre amarela varia de quadros assintomáticos, que ocorrem na metade dos infectados, a formas leves ou moderadas com doença febril não específica ou mesmo acompanhada de icterícia, em 30% dos casos e formas icterícias graves, em cerca de 20% das infecções. Dentre estas últimas, observam-se formas malignas e de alta letalidade com icterícia, disfunção de múltiplos órgãos e hemorragias. O quadro típico ocorre, após incubação de 3 a 6 dias, com início abrupto de febre, calafrios, cefaléia intensa, dor lombossacral, mialgia generalizada, anorexia, náuseas, vômitos, bradicardia, hemorragia gengival e/ou epistaxe. Este período de infecção dura aproximadamente 3 dias e cursa com viremia. Pode seguir-se um período de remissão em que melhoram os sintomas por cerca de 24 horas. Então, nos quadros graves, reaparecem febre com vômitos mais frequentes, epigastralgia, prostração e icterícia, caracterizando o período de intoxicação, fase em que a viremia já não é detectada e surgem os anticorpos neutralizantes. Acompanha o quadro a diátese hemorrágica com hematêmese (vômito negro), melena, metrorragia, petéquias, equimoses e sangramento de mucosas. A desidratação deve-se aos vômitos e às perdas insensíveis aumentadas. A disfunção renal é marcada por albuminúria e

oligúria. Observa-se ainda, leucopenia, elevação da bilirrubina e transaminases séricas, trombocitopenia, tempos de protrombina e coagulação prolongados e alterações do segmento ST-T no eletrocardiograma. A letalidade é de 20% a 50% dos casos graves, geralmente entre o sétimo e o décimo dia de doença. Piora da icterícia, hemorragias, taquicardia, hipotensão, oligúria, azotemia precedem o óbito, bem como hipotermia, agitação, delírios, soluços incoercíveis, hipoglicemia, estupor e coma, sinais que apontam para o êxito letal. Nos sobreviventes, a convalescença costuma ser prolongada, com profunda astenia que perdura por até 2 semanas. Enzimas hepáticas podem permanecer elevadas por até 2 meses<sup>17</sup>.

O diagnóstico específico da febre amarela é feito por isolamento viral resultante da inoculação de sangue do paciente em culturas celulares ou em camundongos recém-nascidos. Pode-se detectar, como método rápido, presença de genoma do vírus por reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa do RNA viral (RT-PCR). Em casos fatais, evidencia-se a presença de antígenos virais no fígado por imunohistoquímica. Após 5 dias de doença, pode-se realizar diagnóstico sorológico por teste de inibição da hemaglutinação (HAI) ou neutralização. Porém, mais útil e rápida é a detecção de anticorpos IgM específicos pelo teste imunoenzimático MAC-ELISA<sup>7</sup>.

Não existe droga antiviral para tratamento da febre amarela. A ribavirina e o interferon- $\gamma$  já foram experimentados sem resultados satisfatórios. Assim, o tratamento desta doença baseia-se nos cuidados de suporte em terapia intensiva. Entretanto, não se conhece se a administração vigorosa de fluidos e a correção da hipotensão, bem como do distúrbio ácido-básico, reverteriam o inexorável curso da febre amarela grave. Nas formas leves ou moderadas faz-se apenas tratamento da febre, cefaléia, mialgias e artralguas evitando-se salicilatos, que podem causar hemorragias digestivas altas e acidose<sup>12</sup>.

Embora a zoonose, febre amarela silvestre, não possa ser controlada, casos humanos podem ser evitados pelo uso da vacina 17D. Também, é importante prevenir o aparecimento de surtos de febre amarela urbana e para tanto, além do uso da vacina, deve-se combater a infestação por *Aedes aegypti*, com eliminação de criadouros e uso de inseticidas. A vacina da febre amarela 17D, de vírus atenuado, é altamente imunogênica, segura, efetiva e está indicada em indivíduos com mais de 6 meses de idade, sendo ministrada em dose única, por via parenteral e com reforço a cada 10 anos. Esta vacina é parte rotineira do Programa Nacional de Imunização nas zonas endêmicas, de transição e de risco potencial, sendo recomendada a todas as pessoas que se deslocam à zona endêmica. A proteção vacinal é próxima de 100% e menos de 10% dos vacinados tem efeitos colaterais como cefaléia e mal estar geral. Sendo vacina de vírus atenuado, não deve ser usada em imunodeficientes, incluindo os infectados pelo HIV e os usuários de drogas imunossupressoras. Nos últimos anos, o surgimento de casos de febre amarela próximos às regiões mais povoadas do país levou as autoridades de saúde pública a indicarem vacinação em massa e cerca de 60 milhões de pessoas foram vacinadas. Ocorreram então quatro casos fatais de doença multi-sistêmica devida à vacinação

anti-amarílica, três indivíduos do sexo feminino e um do masculino, com idades entre 4 e 22 anos. Os casos foram comprovadamente causados pelo vírus vacinal que não sofreu qualquer mutação justificadora para ação virulenta. As vítimas eram indivíduos, aparentemente imunocompetentes, que tiveram febre amarela grave e foram a óbito em 4 a 6 dias de doença. Estas mortes levaram o Ministério da Saúde a refrear a vacinação em massa<sup>18</sup>.

## DENGUE HEMORRÁGICO/SÍNDROME DE CHOQUE DO DENGUE

Mulher de 21 anos, branca, do lar, procedente de Jardinópolis, SP e gestante de 35 semanas. Procurou atendimento hospitalar queixando-se de febre baixa, mialgias e artralguas por uma semana. Há 3 dias referia vômitos e uma dispnéia que vinha se agravando progressivamente nas últimas 24 horas quando também, surgiram diarreia, dor hipogástrica e apresentou um episódio de hematêmese. Observou redução no volume urinário. Ao exame, apresentava-se em MEG, consciente, corada, desidratada, febril (38,3°C), dispnéica e com hiperemia conjuntival. A Fr era de 65 irpm e no tórax auscultava-se murmúrio vesicular rude sem ruídos adventícios. A Fc era de 139 bpm e a PA 100 x 60mmHg. As bulhas eram taquicárdicas e não se observava estase jugular. Os pulsos eram palpáveis e tinha discreto edema de MMII. O abdome era grávidico, indolor à palpação e com ruídos presentes. Apresentava como exames complementares PO<sub>2</sub> de 48mmHg, saturação do O<sub>2</sub> de 78,2%, hematócrito de 34%, plaquetas de 119.000/mm<sup>3</sup>, leucopenia de 2.500/mm<sup>3</sup>, com linfocitose e presença de linfócitos atípicos, TGO/AST de 55mUI/ml e creatinina de 1,5mg/100ml. Ainda, a radiografia de tórax exibia extenso velamento misto bilateral. A paciente foi submetida a parto cesárea, o nascituro encontrava-se em parada cardíaco-respiratória que foi revertida. Foi a óbito algumas horas após o ato cirúrgico. Portanto, tratava-se de uma paciente grávida que apresentava hemorragia digestiva, insuficiência renal e hipotensão. Também, teve edema pulmonar com insuficiência respiratória que não costuma ser comum no dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue (DHF/DSS). Dos parâmetros hematológicos indicativos de DHF/DSS, esta paciente apresentou-se plaquetopênica porém não exibiu a hemoconcentração própria da síndrome de extravasamento capilar, talvez por encontrar-se muito anemiada pela gravidez e/ou pela hemorragia digestiva. Devido ao sofrimento fetal indicou-se parto cesárea que permitiu salvar o feto apesar do mesmo ter nascido em parada cardíaco-respiratória. No diagnóstico diferencial deste quadro, deve-se incluir a sepse com coagulação intravascular disseminada, a pneumocistose como primeira manifestação da AIDS e a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavirus. O diagnóstico de dengue foi confirmado por exame de fragmento hepático que mostrou hepatite de padrão mediano e hepatócitos contendo antígenos de vírus do dengue tipo 2 detectados por imunohistoquímica. A paciente, também, apresentava IgG para dengue no soro e IgM negativo, provavelmente por estar tendo uma infecção secundária por estes vírus com resposta imunológica anamnésica apenas de IgG (HCFMRP-USP).

Os *Flavivirus* do dengue, tipos 1, 2, 3 e 4, tem circulado no Brasil nos últimos 25 anos. Em 1981, um surto de doença febril indiferenciada ou febre clássica do dengue, pelos tipos 1 e 4, foi observado em Boa Vista, Estado de Roraima. O dengue ressurgiu quatro anos mais tarde na região Sudeste com uma enorme epidemia de febre indiferenciada ou clássica do dengue, que se disseminou pelo Rio de Janeiro e em seguida, por quase todo o país. Em 1990, novo surto se iniciou no Rio de Janeiro, causado pelo vírus do dengue tipo 2, produzindo centenas de casos de DHF/DSS e número incerto de óbitos. Até 2000, ocorreu no Brasil circulação simultânea dos tipos 1 e 2 do dengue com milhões de infecções e milhares de casos de DHF/DSS. Neste mesmo ano, surgiu epidemia de dengue do tipo 3 no Rio de Janeiro que, novamente, se espalhou pela cidade e posteriormente, por todo o país, só poupando Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Nesta última epidemia, ocorreram milhares de casos de DHF/DSS e o país atualmente convive com a endemicidade do dengue e expectativa crescente da ocorrência de DHF/DSS<sup>9</sup>.

Reconhecem-se duas formas opostas de resposta imune ao dengue. A primeira previne a infecção e propicia a recuperação nas infecções. A segunda relaciona-se à imunopatologia do DHF/DSS e pode ser observada em indivíduos com infecção secundária por dengue (mais de 90% dos casos) ou em crianças menores de um ano, com infecção primária, filhos de mães que tiveram dengue. Anticorpos desenvolvidos na primo-infecção por dengue podem não neutralizar o segundo vírus, de tipo diferente e em muitos casos, paradoxalmente, amplificam a infecção, facilitando que penetre em macrófagos o novo tipo infectante. Os vírus, para tanto, utilizam os receptores de membrana Fcγ. Agrava este quadro o estímulo causado pela liberação de IFNγ por células CD4+ ativadas, que aumentam a exposição de Fcγ na membrana dos macrófagos tornando-os mais permissíveis ao vírus. Indivíduos com DHF/DSS possuem macrófagos maciçamente infectados e produzem viremias elevadas. A presença aumentada de moléculas HLA das classes I e II nos macrófagos estimulados pelo IFNγ facilitaria o reconhecimento de epítomos virais pelos linfócitos CD4+ e CD8+ que passariam a induzir a eliminação dos macrófagos infectados. Por sua vez, os macrófagos, ativados e agredidos ou lisados pelas células citotóxicas, liberam tromboplastina, iniciando fenômenos da coagulação e proteases ativadoras do complemento, causadoras de lise celular. TNF-α, de origem macrófágica e linfocitária, em níveis elevados, afeta células inflamatórias, endoteliais e contribui para a trombocitopenia. Também, TNF-α induz produção de IL-8, que estimula liberação de histamina por basófilos, aumentando a permeabilidade vascular. Portanto, resultam deste fenômeno uma síndrome de extravasamento capilar sem destruição endotelial que causa hipotensão e hemorragias com trombocitopenia<sup>9</sup>.

As manifestações clínicas no dengue surgem após 2 a 8 dias de incubação e são variáveis, podendo ser, infecções assintomáticas, febre do dengue dos tipos indiferenciado e clássico, DHF/DSS e quadros menos frequentes, como hepatite e encefalite. DHF/DSS inicia como na forma clássica do dengue, com febre alta, náuseas e vômitos, mialgias, artralgias e faringite. Em muitos casos, os fenômenos hemorrágicos surgem no

segundo ou terceiro dia, com petéquias na face, véu palatino, axilas e extremidades. Podem ocorrer púrpuras e grandes equimoses na pele, epistaxes, gengivorragias, metrorragias e hemorragias digestivas moderadas. O teste de torniquete positivo é achado mesmo naqueles sem fenômenos hemorrágicos. Observa-se comumente hepatomegalia dolorosa e eventualmente, esplenomegalia. Hematêmese e dor abdominal indicam mau prognóstico, com provável evolução para o choque. A síndrome de choque do dengue, forma mais grave da doença, surge entre o terceiro e o sétimo dia, mantendo-se este estado crítico por 12 a 24 horas. Os pacientes mostram-se agitados e alguns, referem dor abdominal. Posteriormente, tornam-se letárgicos e com sinais de insuficiência circulatória: pele fria manchada e congestionada, cianose perioral, pulso rápido e sudorese. A pressão arterial mostra-se convergente, baixa ou imensurável. Instala-se acidose metabólica e CIVD. Na ausência de tratamento, óbito costuma ocorrer em 4 a 6 horas<sup>9</sup>.

O diagnóstico específico de dengue e DHF/DSS é feito, no período virêmico, por isolamento viral inoculando o sangue do caso suspeito em cultura de células de mosquito. Estas células se infectam e propagam o vírus, permitindo, após alguns dias, a sua identificação. Como método diagnóstico rápido, pode-se detectar a presença do genoma destes vírus por RT-PCR, o que propicia, por sequenciamento nucleotídico do produto amplificado, a tipagem viral e para cada tipo, a genotipagem destes vírus do dengue, permitindo estudos de epidemiologia molecular. Em casos fatais, pode-se observar a presença de antígenos virais no fígado por imunohistoquímica. Entretanto, o método laboratorial mais utilizado no Brasil, após o quinto dia de doença, trata-se da detecção de anticorpos IgM específicos pelo teste imunoenzimático MAC-ELISA<sup>9</sup>.

Não existe droga antiviral para tratamento do dengue. Nos casos de DHF/DSS a vida do paciente dependerá de medidas terapêuticas de suporte. Os casos suspeitos devem ser observados quanto a alterações hemodinâmicas por extravasamento de líquidos para o interstício e distúrbios da coagulação. Deve-se buscar pela ocorrência de desidratação, derrames intracavitários e hemorragias. Para tanto, são úteis na detecção precoce, o teste do torniquete positivo, o hematócrito aumentado de 20% (geralmente acima de 45%) e a contagem de plaquetas abaixo de 100.000 por mm<sup>3</sup>. No DHF/DSS sem choque mas com desidratação, hemoconcentração e sem vômitos frequentes, recomenda-se reposição hídrico-eletrolítica por via oral. Nos casos mais graves, que cursam com choque, a reposição hídrica copiosa deve ser feita por via parenteral<sup>9</sup>.

Não existe vacina disponível para dengue devido à dificuldade em conciliar na mesma a indução de imunidade simultânea e segura contra os quatro tipos virais. Controla-se o dengue, basicamente, com medidas contra o vetor *Aedes aegypti*<sup>14</sup>.

## FEBRE HEMORRÁGICA POR ARENAVÍRUS

Homem de 32 anos, operador de máquina beneficiadora de café, natural e procedente de Espírito Santo do Pinhal, SP, queixava-se de febre alta, indisposição, mialgias, dor

abdominal difusa, mais intensa em epigástrio, náuseas, vômitos e tosse seca. Foi internado e após 4 dias, observou-se desaparecimento da febre, porém, concomitante, surgiram dispnéia, hemoptise, taquicardia, confusão mental, hematúria, palidez, tremores, sudorese, hipotermia, bem como edema facial e cervical. Faleceu no 7º dia de internação mostrando grave hepatite com necrose lobular à necropsia. Esta história, muito pobre, permite apenas supor que as hemorragias múltiplas apresentadas pelo paciente poderiam associar-se à CIVD, a insuficiência respiratória e edemas à síndrome de extravasamento capilar, inclusive no interstício pulmonar e o quadro neurológico à encefalite ou edema cerebral. A hepatite não foi vista clinicamente pois não há referência a icterícia, hepatomegalia ou outros achados relacionados. No diagnóstico diferencial deste quadro, deve-se incluir sepse, DHF/DSS com CIVD, pneumocistose como primeira manifestação da AIDS e SPCVH. Finalmente, diagnosticou-se neste caso, pela terceira vez no país, uma febre hemorrágica por arenavírus, confirmada pelo isolamento do vírus Sabiá, por inoculação do sangue do paciente em camundongos recém-nascidos<sup>4</sup>.

No sorogrupo Tacaribe do gênero *Arenavirus* dos *Arenaviridae* estão incluídos os vírus Lassa, Junin, Machupo, Guanarito e Sabiá, causadores de febres hemorrágicas, bem como outros, como o Tacaribe e o Amapari, que aparentemente não causam doença humana. O nome arenavírus deve-se à presença de conteúdo arenoso nas partículas virais em fotos de microscopia eletrônica. Posteriormente, descobriu-se que este material eram ribossomas, roubados à célula que originou estes vírus. Os arenavírus medem aproximadamente 100nm e possuem envelope com projeções em superfície que correspondem às glicoproteínas GP1 e GP2, ligantes virais à superfície celular. Contém internamente uma fita simples de RNA dividida em 2 segmentos circularizados (S e L) e envoltos pela proteína NP do nucleocapsídeo. Ligada aos segmentos genômicos encontra-se a polimerase de RNA denominada L. O segmento L contém 2 genes, L e Z (que codifica proteína ligada à maturação viral) separados por uma alça de RNA. O segmento S inclui os genes de GPc, poliproteína que, ao ser clivada, origina GP1 e GP2, e NP, separados por uma alça de RNA. A transcrição dos RNAs virais é do tipo *ambisense*. No caso de S, é necessária a transcrição de um RNAm para a tradução a NP e a transcrição de um RNA complementar com transcrição em RNAm para haver a tradução de GPc<sup>15</sup>.

Arenavirose são zoonoses de roedores. No caso dos vírus Junin e Machupo são reservatórios virais o *Callomys musculinus* e o *Callomys callosus* respectivamente. Não se conhece o roedor-reservatório do vírus Sabiá. Acredita-se que as infecções por estes vírus ocorram por inalação de poeiras contendo excretas de roedores infectados. Relatos de transmissão pessoa a pessoa são associados a contato próximo e/ou prolongado com pacientes<sup>14</sup>.

As febres por arenavírus levam a extravasamento capilar e alterações hemorrágicas por mecanismo imunopatológico pouco conhecido. Após incubação de 10 a 14 dias, surge doença febril de início insidioso com mal estar, lombomalgias, dor epigástrica e retro-orbital, tonturas, fotofobia e constipação. Após 4 a 5

dias, a doença se agrava com síndrome vascular, doença neurológica e hepatite. Nesta fase, o paciente apresenta-se com prostração extrema, dor abdominal, hiperemia conjuntival, rubor em face e tronco, hipotensão ortostática, hemorragia petequeal, conjuntival e de mucosas, hematúria, vesículas em palato, linfadenopatia generalizada e encefalite. A síndrome de extravasamento capilar causa pulso fino e choque, acometimento pulmonar e edemas, principalmente em face e região cervical, bem como eleva o hematócrito. Também, surge leucopenia com linfocitopenia e trombocitopenia. A doença neurológica produz hiporreflexia, tremores e outras alterações cerebelares. Convulsões e coma sinalizam mal prognóstico. Os 2 casos de infecção fora de laboratório pelo vírus Sabiá foram fatais. Observa-se viremia por 1 a 3 semanas em sobreviventes de arenavirose<sup>2 15</sup>.

O diagnóstico específico de infecções por arenavírus é feito por isolamento viral inoculando o sangue de caso suspeito em camundongos ou cultura celular de mamíferos. As células se infectam e propagam o vírus, permitindo, após alguns dias, a sua identificação. Como método diagnóstico rápido, pode-se detectar o genoma destes vírus por RT-PCR, o que, por sequenciamento nucleotídico, facilita identificar o vírus detectado. Em casos fatais, pode-se observar antígenos virais em diferentes órgãos, por imunohistoquímica. O diagnóstico sorológico é comumente realizado por detecção de anticorpos IgM específicos em teste de imunofluorescência indireta utilizando, para tanto, células infectadas como antígeno. Também, o Mac-ELISA pode ser usado<sup>15</sup>.

O tratamento dos pacientes deve ser realizado em condição de isolamento respiratório. Tem-se utilizado a droga Ribavirina, que reduziu letalidade da febre de Lassa de 55% para 5%, quando iniciada antes de 7 dias da doença. A Ribavirina deve ser utilizada por, via intravenosa, nas doses de 30mg/kg de 6/6h, por 6 dias, 15mg/kg de 6/6h, por 4 dias e 8mg/kg de 8/8h, por 6 dias. Entretanto, a droga para uso parenteral não é disponível no Brasil. Completam o tratamento cuidados hemodinâmicos e ventilatórios em unidade de terapia intensiva (UTI). Ainda, decreve-se casos de febre de Lassa e Junin em que a imunização com soro de convalescente reduziu a letalidade de 16% para 1%<sup>2</sup>.

A prevenção de arenavirose na Argentina tem sido feita pelo uso da vacina de vírus Junin atenuado, com mais de 170.000 vacinados. Sabe-se que esta vacina, também, confere anticorpos neutralizantes para o vírus Machupo e possivelmente, teria o mesmo efeito para o vírus Sabiá. Se confirmada esta capacidade imunizante, a vacina de Junin poderia ser utilizada em comunidades acometidas por vírus Sabiá<sup>5</sup>.

## SÍNDROME PULMONAR E CARDIOVASCULAR POR HANTAVÍRUS

Adolescente do sexo feminino, com 14 anos, estudante, moradora em periferia de Cajurú, SP, apresentava febre, adinamia e mialgias generalizadas há 3 dias. Há 24 horas tinha dispnéia de agravamento progressivo e que, no momento, ocorria com

a paciente em repouso. Encontrava-se em MEG, dispnéica (Fr de 40 irpm) e febril (38,5°C). Apresentava estertores difusos até ápices pulmonares, Fc de 130 bpm e PA de 60 x 30cm Hg. A PO<sub>2</sub> era de 60mmHg, saturação do O<sub>2</sub> de 80%, creatinina sérica de 2,5mg/100ml e hematócrito de 56%. Tinha leucocitose de 20.000/mm<sup>3</sup>, neutrofilia, desvio à esquerda e linfócitos atípicos. A radiografia do tórax exibia velamento misto bilateral tomando quase completamente os campos pulmonares. Ficou internada em UTI por 7 dias onde recebeu assistência respiratória com ventilação mecânica e teve alta hospitalar em 15 dias. A paciente apresentava síndrome de extravasamento capilar evidenciada por hematócrito aumentado e infiltrado pulmonar extenso que evoluiu para grave insuficiência respiratória. Apresentava hipotensão que evoluiu para o choque e tinha plaquetopenia sem fenômenos hemorrágicos. Ainda, desenvolveu insuficiência renal, provavelmente associada a baixo fluxo sanguíneo pelo choque. O diagnóstico diferencial deste caso inclui sepse, pneumocistose inaugurando a AIDS e leptospirose com pneumonia. Esta paciente teve diagnóstico de infecção por hantavírus pela detecção de IgM específico no soro por Mac-ELISA utilizando antígenos do vírus Sin Nombre e por RT-PCR do sangue que mostrou genoma do hantavírus Araraquara (HCFMRP-USP).

As hantaviruses são zoonoses de roedores que ocorrem em quase todo o mundo. São conhecidas 2 doenças humanas associadas à infecção por hantavírus: a febre hemorrágica com síndrome renal, que ocorre na Ásia e Europa e a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH), que ocorre nas Américas. A SPCVH foi primeiramente descrita em 1993, nos Estados Unidos, quando descobriu-se que hantavírus americanos causavam doença humana. Desde então, SPCVH vem sendo observada nas Américas, com predomínio na do Sul. No Brasil descreveu-se 5 hantavírus associados a doença humana, Anajatuba no Maranhão, Castelo dos Sonhos no Pará, Araraquara no Sudeste e Planalto Central, Juquitiba na Serra do Mar e Sul, e Araucária no Paraná<sup>6</sup>.

Os hantavirus são um gênero da família *Bunyaviridae* que inclui vírus de RNA com 120nm, esféricos e envelopados, possuindo projeções glicoproteicas em superfície. Possuem genoma de fita simples, polaridade negativa e trissegmentado. Os três segmentos de RNA, conhecidos como pequeno (S), médio (M) e grande (L) codificam respectivamente as proteínas, N do nucleocapsídeo, glicoproteínas G1 e G2 da superfície viral e a RNapolimerase RNAdependente viral<sup>6</sup>.

Os hantavírus evoluíram estreitamente relacionados a seus roedores-reservatório, os quais, no continente americano, são *Muridae* da subfamília *Sigmodontinae*. No Brasil, encontrou-se infectados, o rato do rabo peludo *Bolomys lasiurus*, reservatório do vírus Araraquara, *Akodon sp*, também infectado com vírus Araraquara e o ratinho do arroz, *Oligoryzomys sp*, infectado com o vírus Juquitiba. A infecção humana por hantavírus ocorre, principalmente, pela inalação de partículas virais aerossolizadas, presentes nos excrementos e saliva de roedores infectados. Entretanto, em surtos de SPCVH pelo vírus Andes, ocorridos na Argentina e Chile, evidenciou-se casos de infecção por transmissão interpessoal<sup>13 16</sup>.

No Brasil, de 1993 a novembro de 2005, ocorreram 610 casos da SPCVH, com letalidade aproximada de 40%, a maioria em Minas Gerais, Paraná, São Paulo e Santa Catarina. Na região Sudeste, a SPCVH ocorre mais nos meses de abril a julho, período seco, época da safra e queimadas da cana de açúcar e produção de sementes do capim braqueária, apreciado alimento pelos roedores. Na região Sul, ocorrem mais casos no segundo semestre, ligados ao trabalho com *Pinus*, milho ou *ratada* (grande proliferação de roedores), acontecimento ocasional ligado à florada da taquara<sup>8</sup>.

A SPCVH é associada a múltiplos fatores patogênicos. Após inalação das partículas com vírus, este é fagocitado por células dendríticas ou macrófagos da mucosa de vias aéreas e alvéolo, que migram a linfonodos regionais apresentando antígenos a células T e ativando-as intensamente. Grandes quantidades de células T ativadas são liberadas em sangue periférico e tecidos, sendo descritas como imunoblastos ou linfócitos atípicos. Também, células do endotélio capilar pulmonar são infectadas. Para tanto, o hantavírus utiliza como receptor de membrana  $\beta_3$  integrinas abundantes nestas células. A infecção da célula endotelial inibe sua capacidade migratória em vitronectina, o que altera funcionalmente a barreira capilar-alvéolo. Também, as células endoteliais infectadas produzem quimiocinas que atraem e estimulam a ação de células CD8+ citotóxicas e mononucleares. Estas, por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , indutoras de óxido nítrico que produz vasodilatação local. Assim, as citocinas pró-inflamatórias, atuam de forma sinérgica à alteração de barreira capilar estimulando o extravasamento de líquido ao interstício e edema pulmonar. Plaquetas, que possuem  $\beta_3$  integrinas, se infectam e são destruídas participando do processo vascular, bem como de fenômenos hemorrágicos que ocorrem na SPCVH. O TNF- $\alpha$ , também, atua depressindo a função miocárdica, que leva ao choque cardiogênico acompanhante do quadro. Correlaciona-se o nível de ativação das células CD8+ com gravidade da SPCVH. Os casos fatais possuem teores muito elevados destas células no sangue periférico. Por outro lado, vigorosa atuação de anticorpos neutralizantes está associada à redução na carga viral e à cura da doença, bem como à proteção contra re-infecções por hantavirus<sup>6</sup>.

A SPCVH, após incubação de 9 a 33 dias, manifesta-se por febre, mialgia, astenias, náuseas e cefaléia. Ressalta-se que a doença não inicia com tosse, coriza, ou outros sintomas respiratórios. Geralmente, após o terceiro dia, surge tosse, inicialmente seca e posteriormente produtiva, com expectoração muco-sanguinolenta, acompanhada por dispnéia, que no início é de leve intensidade, mas, na maioria dos casos, evolui em menos de 24 horas para insuficiência respiratória. Acompanham o quadro, calafrios, náuseas e vômitos, não sendo incomum dor abdominal e diarreia. Nesta fase, observa-se estertoração pulmonar, taquicardia, e hipotensão arterial, seguidas por colapso cardiocirculatório, queda do débito cardíaco geralmente com resistência vascular sistêmica aumentada, diferindo do choque séptico. Também, eleva-se o hematócrito (>45%) por extravasamento de fluidos do intravascular para o parênquima pulmonar. Observa-se leucocitose com desvio a esquerda,

linfócitos atípicos no sangue periférico e plaquetopenia ( $< 130.000/\text{mm}^3$ ). Podem elevar-se os níveis de creatinina sérica pela hipovolemia com má perfusão renal e também, por infecção viral do nefron. Elevam-se os teores de enzimas hepáticas. Coagulograma alterado associa-se a hematúria, melena e hiperfluxo menstrual em alguns casos<sup>6</sup>.

Exames radiológicos auxiliam na suspeita diagnóstica e prognóstico da SPCVH. No início do quadro, radiografias de tórax mostram linhas B de Kerley, espessamento peribronquiolar e borramento do contorno hilar pulmonar, com evolução para edema pulmonar intersticial. Com a piora do quadro, surgem infiltrados alveolares extensos bilaterais e em alguns casos, derrame pleural. A área cardíaca costuma mostrar-se normal<sup>6</sup>.

O diagnóstico laboratorial das infecções por hantavírus é comumente feito por teste sorológico de ELISA, visando à detecção de anticorpos IgM específicos. A presença destes anticorpos surge precocemente, com o aparecimento da doença. Os do tipo IgM mantêm-se detectáveis por 60 a 90 dias e seu encontro relaciona-se a infecção recente. Métodos menos utilizados são a imunofluorescência indireta e o *Western blot*. Também, mostra-se muito útil para este diagnóstico a RT-PCR, que detecta o genoma do hantavírus em materiais clínicos e permite sua identificação<sup>6</sup>.

Para o tratamento bem sucedido da SPCVH é de suma importância a suspeita precoce, baseada em aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. Isto permite rápida instituição de medidas de suporte cardiorrespiratório, visto ainda não haver tratamento específico. Recomenda-se que o paciente seja transferido com urgência para unidade de terapia intensiva em condições de isolamento respiratório. Ajuste hemodinâmico é fundamental na SPCVH, porém, com reposição volêmica criteriosa já que a infusão excessiva de líquidos agrava o edema pulmonar. Preconiza-se para estabilização hemodinâmica a utilização de drogas vasoativas: dobutamina, associada ou não à noradrenalina. Recomenda-se o uso precoce destas aminas, para prevenir o choque e a depressão miocárdica que acompanham as formas graves desta doença. O suporte ventilatório deve dar preferência a estratégias de proteção pulmonar, evitando-se altas frações inspiradas de oxigênio e limitando-se a pressão de vias aéreas, evitando volutrauma e barotrauma. A droga ribavirina, utilizada no tratamento da febre hemorrágica com síndrome renal, não funciona adequadamente na SPCVH que é de evolução mais aguda. A droga não teria tempo para agir permitindo evolução para insuficiência respiratória com choque<sup>6</sup>.

Não existe vacina que previna infecção por hantavírus americanos e para a profilaxia das mesmas recomenda-se evitar contato com roedores silvestres, especialmente, tomando medidas que não os atraiam às proximidades das habitações ou locais onde sementes são armazenadas<sup>8</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as quatro febres hemorrágicas que ocorrem no Brasil estão, desde doenças com milhares de casos descritos, como o DHF/DSS, a doenças raras como a febre hemorrágica

por arenavírus. É possível que haja subnotificação dos casos de febres hemorrágicas no Brasil devida à pouca divulgação e conhecimento dos médicos sobre algumas destas doenças. Todas induzem extravasamento capilar e alterações de coagulação evidenciáveis por elevação do hematócrito e plaquetopenia. A suspeita clínica precoce seguida de internação apressa a instalação das medidas de suporte, o que é fundamental à sobrevida dos pacientes. As quatro febres hemorrágicas de causa viral tem diagnóstico diferencial extenso que inclui, quase sempre, a sepsé bacteriana e a leptospirose. Tratamento antiviral específico, com ribavirina, só é efetivo na febre hemorrágica por arenavírus. A infusão parenteral de líquidos, recomendada em profusão no DHF/DSS, deve ser cautelosa na SPCVH. Vacinas são disponíveis para febre amarela e, possivelmente, para a febre hemorrágica por arenavírus.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borio L, Inglesby T, Schmaljohn A, Hughes JM, Jahrling PB, Ksiazek T, Johnson KM, Meyerhoff A, O'Toole T, Ascher MS, Bartlett J, Breman JG, Eitzen EM Jr, Hamburg M, Hauer J, Henderson DA, Johnson RT, Kwik G, Layton M, Lillibridge S, Nabel GJ, Osterholm MT, Perl TM, Russell P, Tonat K. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *Journal of the American Society Association* 287: 2391-2405, 2002.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendricks J, Werner A, Maudhof H, Gouvras G. Bichat guidelines for the clinical management of Haemorrhagic fevers and bioterrorism-related Haemorrhagic fever viruses. *Eurosurveillance* 9:1-8, 2004.
- Chambers Ti, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression and replication. *Annual Review of Microbiology* 44:649-688, 1990.
- Coimbra TLM, Santos RN, Ferreira IB, Fialho DM, Mello ES, Ferreira LHML, Chamelet E. Arenavirus: a fatal outcome. *Virus Reviews & Research* 5 (S1):97, 2000.
- Enria DA, Barrera Oro JG. Junin virus vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 263:239-261-2002.
- Figueiredo LTM. Hantavirose. In: Cimerman S, Cimerman B (ed) *Manual de condutas em infectologia*, Atheneu, São Paulo, p.123-132, 2004.
- Figueiredo LTM, Fonseca BAL. Febre Amarela. In: Focaccia R (ed) *Tratado de Infectologia*, 2ª edição, Atheneu, São Paulo, p. 389-397, 2006.
- Figueiredo ITM, Forster AC, Fulhorst C, Rodrigues EMS, Koster F, Campos GM, Katz G, Filipe JS, Pereira LE, Iversson LB, Simão M, Padula P, Felix P, Vasconcelos P, Bradley R, Shope R, Oliveira RC, Hinrichsen SL. Contribuição ao diagnóstico, ao tratamento, à epidemiologia e ao controle da síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus. *Informe Epidemiológico do SUS* 9:167-178, 2000.
- Fonseca BAL, Figueiredo LTM. Dengue. In: Focaccia R (ed) *Tratado de Infectologia*, 2ª edição, Atheneu, São Paulo, p. 343-356, 2006.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews* 11: 480-496, 1998.
- Heraud JM, Hommel D, Hulin A, Deubel V, Poveda JD, Sarthou JL, Talarmin A. First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerging Infectious Diseases* 5:429-432, 1999.
- Monath TP. Yellow fever: an update. *The Lancet Infectious Diseases* 1: 11-20, 2001.
- Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology* 241: 323-330, 1998.

14. Pang T. Vaccines for the prevention of neglected diseases – dengue fever. *Current Opinion in Biotechnology* 14: 332-336, 2003.
15. Peters CJ. Human infection with arenaviruses in the Americas. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 262:65-74-2001.
16. Suzuki A, Bisordi I, Levis S, Garcia J, Pereira LE, Souza RP, Sugahara TKN, Pini N, Enria D, Souza LTM. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 10:2127-2134, 2004.
17. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 275-293, 2003.
18. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLRS, Monath TP, Rodrigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MFG, Santos CLS, Papaioordanou CM, Alves VAF, Andrade LD, Sato HK, Rosa EST, Froguas GB, Lacava E, Almeida LMR, Cruz ACR, Rocco IM, Santos RTM, Oliva OFP. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 358: 91-97, 2001.