

Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro

Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil

Gelse Mazzone Campos¹, Alessandra Abel Borges², Soraya Jabur Badra¹,
Glauce Garcia Figueiredo¹, Ricardo Luiz Moro de Souza³, Marcos Lázaro Moreli⁴
e Luiz Tadeu Moraes Figueiredo¹

RESUMO

A síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus é doença causada pela aspiração de aerossóis dos dejetos de roedores silvestres contaminados por vírus da família *Bunyaviridae*. Estudamos manifestações clínicas e laboratoriais de 70 casos ocorridos de 1998 a 2007 na região de Ribeirão Preto, SP. A frequência de sintomas foi dispnéia (87%), febre (81%), tosse (44%), cefaléia (34%), taquicardia (81%), hipotensão arterial (56%), hipóxia (49%), acidose metabólica (57%), linfocitopenia (51%), hematócrito >45% (70%), leucocitose com desvio à esquerda (67%), creatinina (51%) e uréia (42%) séricas elevadas. A letalidade (54,3%) ocorreu principalmente no 4º dia. Insuficiência respiratória, hipotensão arterial e choque ocorreu 24-48 horas; o hematócrito elevado e a plaquetopenia são sinais fortemente sugestivos da doença. A hipótese diagnóstica de pneumonia atípica associada a bom prognóstico (p:0,0136); a infusão hídrica >2.000ml e hipotensão arterial associadas a mau prognóstico (p:0,0286 e p:0,0453).

Palavras-chaves: Hantavírus. Hantaviruses. Diagnóstico clínico. Epidemiologia. Doenças emergentes.

ABSTRACT

Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus is a disease caused by inhalation of aerosols from the excreta of wild rodents contaminated by viruses of the *Bunyaviridae* family. We studied the clinical and laboratory manifestations of 70 cases that occurred in the region of Ribeirão Preto, SP, Brazil, between 1998 and 2007. The frequency of symptoms was as follows: dyspnea (87%), fever (81%), coughing (44%), headache (34%), tachycardia (81%), low arterial blood pressure (56%), metabolic acidosis (57%), lymphocytopenia (51%), hematocrit > 45% (70%), leukocytosis with left deviation (67%), creatinine (51%) and urea (42%). Mortality (54.3%) occurred mainly on the fourth day. Respiratory insufficiency, low arterial blood pressure and shock occurred after 24 to 48 hours. High hematocrit and decreased platelet levels were signs strongly suggestive of the disease. The diagnostic hypothesis of atypical pneumonia was associated with a good prognosis (p = 0.0136). Fluid infusion greater than 2,000 ml and arterial hypotension were associated with a poor prognosis (p = 0.0286 and p = 0.0453).

Key-words: Hantavirus. Hantaviruses. Clinical diagnosis. Epidemiology. Emerging diseases.

As doenças emergentes que são, em grande parte, frutos de alterações no ecossistema e dos comportamentos econômicos, sociais e culturais do homem, preocupam as autoridades sanitárias em todo o mundo. Estas doenças surgem como importante problema de saúde pública, tanto nas zonas rurais como nas urbanas. Dentre aquelas que despertam especial preocupação estão as febres hemorrágicas, como é o caso da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH),

devido ao seu caráter comumente letal e à sua ocorrência em praticamente todo o continente americano. Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1993, quando ocorreram mortes repentinas por grave pneumonia, na região de *Four Corners*, no sudoeste dos Estados Unidos.

Os hantavírus são esféricos, RNA de fita simples, pertencem ao gênero Hantavirus da família Bunyaviridae. A transmissão destes vírus se processa pela aspiração de excretas contaminadas de roedores silvestres; em nossa região representados pelo *rato do rabo peludo* (*Necromys lasiurus*), *rato da mata* (*Akodon sp*) e *ratinho do arroz* (*Oligoryzomys sp*)⁷. É favorecida pela proximidade dos seres humanos com fontes contaminadas na zona rural, seja em atividades de trabalho ou lazer, sendo os adultos da área rural com mais fatores de risco para a infecção²¹. O período de incubação descrito de 9 a 33 dias, com média de 14 a 17 dias³⁰.

Nas primeiras descrições desta síndrome, os doentes apresentavam um quadro *influenza-símile*, com febre, cefaléia, mialgias e calafrios, que progredia para insuficiência respiratória

1. Centro de Pesquisa em Virologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. 2. Unidade de Pesquisa em Virologia, Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC. 3. Departamento de Ciências Básicas, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP. 4. Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Santa Cruz, Ilhéus, BA.

Address to: Dra Gelse Mazzone Campos Centro de Pesquisa em Virologia FMRP/USP. Av Bandeirantes 3900, 14049 900 Ribeirão Preto, SP

Telefax: 55 16 3602-4508/3620-9726

e-mail: gelse@usp.br

Recebido para publicação em 24/09/2008

Aceito em 03/04/2009

grave. Em quase 50% dos casos, ocorria choque cárdio-circulatório; daí porque a doença passou a ser denominada síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus^{12 13 25}.

A contagem de plaquetas abaixo de 130.000/mm³; hemoconcentração maior que 55%, encontrada em 78,6% dos casos; leucocitose com níveis acima de 15.000/mm³, neutrofilia maior que 7.000/mm³ e formas jovens de bastonetes acima de 600/mm³, em 64,2% dos casos. Creatinina sérica acima de 1,5mg/dl foi observada em 63,6% dos casos e hipoxemia com PO₂ inferior a 70mmHg em 54,5%⁶.

Os achados radiológicos pulmonares da SPCVH descritos como semelhantes aos encontrados em outras viroses, como influenzas, sarampo, adenoviroses, herpesviroses, varicella-zoster e citomegaloviroses¹⁴. No período inicial, apresenta opacidade peri-hilar e basal e acentuação lateral das fissuras. Após 4 dias, observa-se infiltrado alveolar bilateral difuso até a porção média dos pulmões, com inversão da trama bronquioalveolar.

Na fase inicial, os sintomas são semelhantes à influenza tipos A e B, resfriado comum, gastroenterite inespecífica ou mesmo dengue. Na segunda fase, pode ser confundida com estafilococcias, pneumonia atípica por *Chlamydia*, *Parainfluenza tipo 4*, *Paramyxovírus*, ou *Mycoplasma*, *Leptospirose sp* (forma pulmonar), pneumocistose e septicemia, além de outras causas não pulmonares, como valvulopatias e síndrome de Goodpasture²³.

O diagnóstico laboratorial da infecção aguda por hantavírus pode ser feito por método sorológico, sendo muito utilizado no Brasil o ELISA com detecção de IgM e IgG contra antígenos de vírus *Sin Nombre* ou *Los Andes*⁸ e por RT-PCR, amplificando os genes das proteínas N e G1, diretamente do sangue ou fragmento de órgão dos pacientes²⁰. Nos casos fatais, a reação de imunohistoquímica em tecidos costuma ser utilizada para confirmar o diagnóstico. Neste último teste, utiliza-se o anticorpo monoclonal de camundongo anti-hantavírus *Puumala* (1:200, clone GB04-BF07, CDC – *Atlanta*, EUA)²⁵.

No tratamento da SPCVH, recomendam-se, em qualquer caso, medidas imediatas de suporte respiratório, que em casos gravíssimos utiliza a oxigenação extra corpórea¹⁰, restrição hídrica, controle do choque com aminas vasoativas e monitoramento do paciente em terapia intensiva⁸. Estudos realizados na China com pacientes com FHSR sugerem que a aplicação de ribavirina endovenosa, por 7 dias, produz uma melhora no prognóstico quando utilizada precocemente no curso da doença, diminuindo a morbidade e mortalidade²⁴.

A prevenção das infecções por hantavírus baseia-se em medidas educativas tomadas junto às comunidades, direta ou indiretamente relacionadas com o meio rural, no sentido de prevenir o contato com os roedores ou suas excretas.

O Brasil diagnostica casos de hantavirose desde 1993 e, desde então, até julho de 2008, foram notificados cerca de 1.000 casos de SPCVH. Os casos diagnosticados em território brasileiro apresentam diferenças sintomáticas variáveis de acordo com a região de ocorrência.

Sendo a SPCVH uma doença de descrição recente e com características emergentes, é importante que seja minuciosamente estudada, utilizando metodologias variadas para identificar particularidades epidemiológicas, bem como, diferentes

manifestações clínicas e laboratoriais nos pacientes infectados por hantavírus, visando a obter um melhor conhecimento do comportamento da doença no país, tão necessário para planejar estratégias de tratamento e controle da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo, realizado durante o período de 1998 a 2007, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (processo número 2657/03). Dos pacientes com SPCVH, coletamos informações sobre sintomas e sinais apresentados, valores laboratoriais observados e tratamento ministrado, preenchendo Ficha Padrão de Avaliação Clínica, de prontuários hospitalares e fichas da Divisão de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde e Departamento Regional de Saúde de Ribeirão Preto (DRS-XIII). A análise estatística dos dados foi realizada com o programa InStat 4.0 (*GraphPad Software, Inc.*, EUA) pelo teste exato de Fischer com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Analizamos retrospectivamente aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e o tratamento de 70 casos de SPCVH com diagnóstico laboratorial no Centro de Pesquisa em Virologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Destes casos, 53 (75,7%) eram do sexo masculino, sendo 48 (68,5%) destes tinham entre 20 e 40 anos, idade média de 35,8±11,7 anos; e os 17 (24,3%) participantes do sexo feminino tinham idade média de 28,8 ±11,9 anos.

Dos casos estudados, 15 (22%) pacientes informaram com razoável segurança a data provável de infecção. Em 12 (80%) destes casos, o tempo entre o provável contato com o vírus e o aparecimento dos sintomas ficou compreendido entre 2 e 7 dias (média de 4,7 dias) e nos 3 (20%) casos restantes, o período de incubação foi de 30 dias.

Foi possível obter a data de início dos sintomas (DIS) em relação a 43 (61,4%) pacientes. A data da internação hospitalar (DIH) ocorreu, na maioria dos casos (66%), entre o terceiro e o sexto dia após a DIS. A data de ocorrência do óbito (DOO), na maioria (42%) dos pacientes ocorreu no quarto dia após a DIS.

Os sintomas prodrômicos, apresentados desde a DIS até a DIH, muito inespecíficos são mostrados na **Tabela 1**; exceto duas pacientes que apresentaram otalgia e tiveram diagnóstico inicial de otite média aguda.

Os sintomas mais comuns entre os pacientes com SPCVH ocorreram da seguinte forma: febre em 35 (81%) pacientes perdurou até o quinto dia de doença D5; a tosse iniciou-se na DIS em 50% dos casos e o restante entre o D2 o D5; a dispnéia leve manifestou-se entre o D2 e o D6, nas formas moderadas entre D3 a D5 e D6 nas graves; a cianose, observada em 8 (18%) pacientes ocorreu em D5 e D6; a adinamia, em 20 (47%) pacientes, a mialgia e a cefaléia, descritas na maioria dos casos, ocorreram de D1 a D4, com localização retro-orbitária. Os sintomas

TABELA 1

Sintomas prodrômicos síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

Sinais e sintomas	Casos (n ^o)	Frequência (%)
Febre	35	81,0
Adinamia	20	47,0
Tosse	19	44,0
Dispnéia	15	34,0
Cefaléia	15	34,0
Náuseas e vômitos	11	25,0
Indisposição	9	21,0
Mialgia	8	18,0
Diarréia	6	14,0
Fenômenos hemorrágicos	4	9,0
Gripe forte	2	4,0
Otalgia	2	4,0
Hipotensão	1	2,0
Choque	1	2,0

gastrointestinais observados em 11 (25%) casos incluíram náuseas e vômitos, entre D1 e D5 e também, diarréia em 6 casos na metade dos casos surgindo na DIS e nos demais de D3 a D5. Fenômenos hemorrágicos, como hematúria, hematêmese, melena e metrorragia, ocorreram, na maioria dos casos, de D3 a D5; hipotensão arterial, observada em 19 (44%) pacientes, ocorreu de D4 a D7. O choque, observado em 14 (33%) casos, ocorreu de D4 a D6. Outros sintomas, como convulsões, síncope, vertigem e tonturas, hemiplegia, dor abdominal e lombar, anúria, edema de pés ou face e otalgia, ocorreram em 23 (53%) pacientes.

Dados referentes ao *exame físico* realizado no momento da internação hospitalar foram obtidos de 43 (61,4%) dos pacientes com SPCVH. Este exame evidenciou mau estado geral em 18 (42%) pacientes, taquidispnéia (frequência respiratória > 22 ipm) em 38 (88%) pacientes, em 17 (40%) desses casos, a frequência respiratória superou 32 ipm. Temperatura corpórea superior a 38°C foi observada em 33 (77%) casos, instabilidade hemodinâmica, com frequência cardíaca maior que 100 bpm, em 35 (81%) casos e hipotensão arterial em 24 (56%) pacientes. O choque foi relatado em 5 (10%) casos e cianose em 11 (26%). Três casos tiveram nível de consciência alterado com o teste de Glasgow de 3 a 5, para a maioria em torno de 15.

No momento da internação em 43 (61,4%) pacientes com SPCVH cujos dados hematimétricos foram disponibilizados, 30 (70%) apresentaram hematócrito maior que 45% em sendo, e 23 (54%), acima de 50%. As taxas de hemoglobina mostraram-se elevadas em 26 (60%), normais em 12 (28%) e diminuídas (anemia hipocrômica) em 5 (12%) pacientes. Nestes 5 últimos casos, o hematócrito apresentou valores normais ou diminuídos. Com relação ao leucograma, 6 (14%) pacientes apresentaram leucopenia com contagem de glóbulos brancos <5.000 células/mm³; 27 (63%) exibiram leucocitose (média de 14.556 células/mm³) e nestes o desvio à esquerda apresentou-se em 29 (67%) casos, inclusive com presença de metamielócitos em 11 (26%) casos. Linfocitopenia (em média 765 ±235 células por mm³) foi detectada em 18 (51%) casos. Os teores médios de

plaquetas foram de 94.110/mm³, sendo que 40 (93%) pacientes apresentaram valores inferiores a 150.000 plaquetas/mm³ e destes, 32 (74%) tiveram menos que 100.000 plaquetas/mm³.

Nos testes de função renal, os teores de uréia (45,26 ±26,93mg/dl) revelaram-se aumentados em 18 (42%) pacientes e os de creatinina (1,38 ±0,59mg/dl) em 22 (51%). Quanto às dosagens enzimáticas, os teores de TGO/AST (90,76 ±65,74U/l) e TGP/ALT (83,18±70,67U/l) apresentaram-se elevados em 31 (72%) e 36 (84%) pacientes, respectivamente. Nos 6 pacientes que realizaram o exame, a DHL e a creatino fosfoquinase (CK) mostraram-se elevadas.

Quanto ao exame gasométrico, realizado em 35 pacientes, 20 (57%) apresentaram sangue arterial com pH ácido e 15 (43%) tinham pH na faixa normal. Porém, em relação ao *base excess* (BE), 28 (80%) pacientes apresentaram acidose e para apenas 7 (20%) os resultados foram normais. Quanto à saturação de hemoglobina pelo O₂, 21 (60%) dos pacientes apresentaram hipóxia, com níveis de saturação de oxigenação na hemoglobina <90% e o restante, níveis normais de saturação.

Em síntese, as principais manifestações clínicas da SPCVH foram: dispnéia em 38 (87%) pacientes, febre em 35 (81%), tosse em 19 (44%) e cefaléia em 15 (34%). Ao exame físico, foram taquicardia em 35 (81%) pacientes e hipotensão arterial em 24 (56%). À oximetria de pulso, observou-se diminuição da saturação de hemoglobina por O₂ em 21 (49%) pacientes. As principais alterações bioquímicas e hematimétricas foram, plaquetopenia (<150.000 plaquetas por mm³) em 40 (93%) pacientes, acidose em 20 (57%), linfocitopenia em 18 (51%), hematócrito maior que 45% em 30 (70%) pacientes, leucocitose com desvio à esquerda em 29 (67%), uréia elevada em 18 (42%) e aumento de creatinina em 22 (51%). Estes dados são mostrados na **Tabela 2**.

Colocando estes dados segundo uma visão evolutiva dos casos com SPCVH, observou-se febre, tosse seca, náuseas e vômitos de entre os dias 1 e 5 após o aparecimento dos sintomas (D1 a

TABELA 2

Clínicas e laboratório na síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

Sinais e sintomas*	Casos**	Frequência %
Plaquetopenia <150.000/mm ³	40	93,0
Dispnéia	38	87,0
Taquicardia	35	81,0
Febre	35	81,0
Linfocitopenia***	18	51,0
Hematócrito >45%	30	70,0
Leucocitose c/ desvio à esquerda	29	67,0
Hipotensão	24	56,0
Creatinina elevada	22	51,0
Saturação hemoglobina O ₂ <90	21	49,0
Acidose	20	57,0
Tosse	19	44,0
Uréia elevada	18	42,0
Cefaléia	15	34,0

*Em ordem decrescente de frequência, **Para um total de n^o=43 casos, ***Para um total de n^o=35 casos.

D5); adinamia, mialgia e cefaléia foram observados de D1 a D4 e diarreia de D2 a D5. Após três dias do aparecimento dos sintomas surgem a doença respiratória cursando com tosse seca e dispnéia, inicialmente leve, mas que evolui rapidamente para dispnéia grave em 24 a 48 horas. Cianose ocorreu de D3 a D6. Verificaram-se fenômenos hemorrágicos de D3 a D5, e hipotensão arterial e choque de D4 a D7. Estes dados mostrados na **Figura 1**.

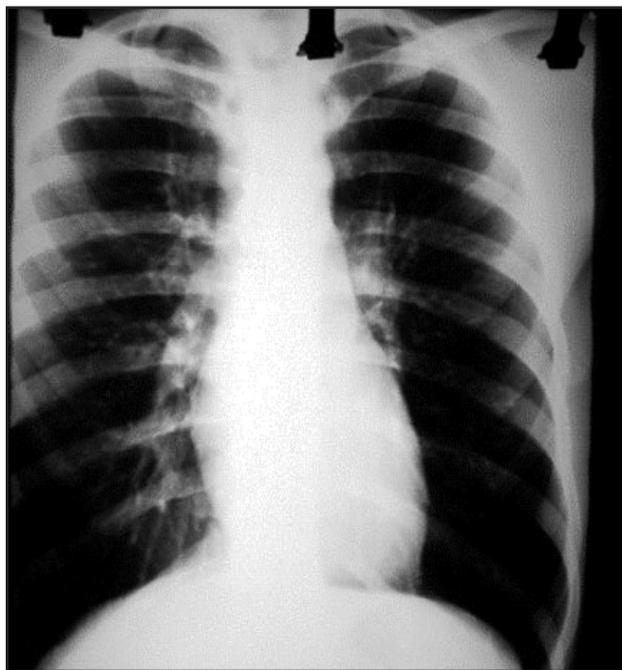


FIGURA 1

Evolução clínica dos casos de síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

Com base em 29 pacientes com SPCVH, dos quais se teve acesso a *exames radiológicos* obtidos em diferentes fases da doença, observou-se acometimento pulmonar bilateral do tipo intersticial difuso em 12 (41%) casos, como na **Figura 2**; do tipo alveolar difuso bilateral em 13 (41%) casos, sendo que 4 exibiam padrão compatível com SARA, como na **Figura 3**; 4 (14%) casos exibiram padrão retículo-nodular e/ou flocoso e 3 pacientes apresentaram derrame pleural.

Quanto ao diagnóstico laboratorial de infecção por hantavírus, dos 70 pacientes estudados, 64 (91%) tiveram confirmação sorológica por ELISA pesquisando anticorpos IgM específicos em testes realizados pelo Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (SP). Para 34 (49%) destes casos a confirmação diagnóstica foi feita por RT-PCR e ELISA no CPV- FMRP-USP. Seis (9%) casos fatais tiveram diagnóstico confirmado por imunohistoquímica, realizada pelo Instituto Adolfo Lutz.

Quanto à evolução dos pacientes, durante a internação, todos os 38 (54,3%) óbitos por SPCVH ocorreram em $1,3 \pm 0,5$ dias após a admissão. Os 32 sobreviventes tiveram tempo médio na internação hospitalar de $8,9 \pm 4,5$ dias.

Informações relativas ao tratamento a que foram submetidos os pacientes com SPCVH são mostradas na **Tabela 3**. Com base em 31 (44,3%) pacientes, dos quais se obteve informação sobre

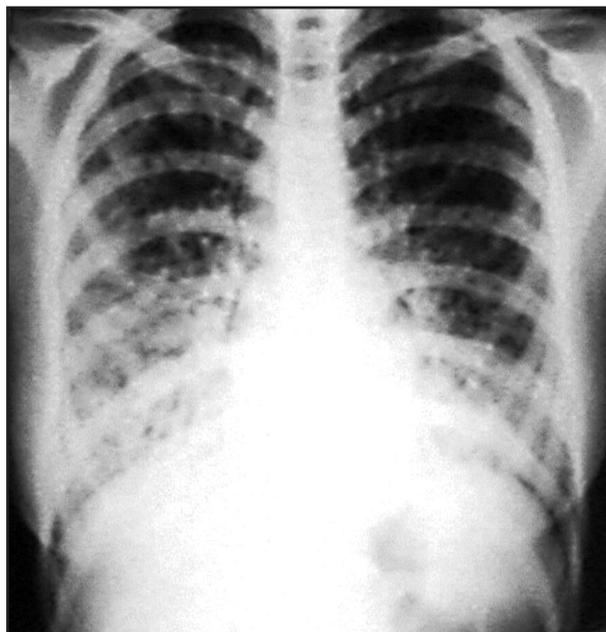


FIGURA 2

Radiografia de tórax de paciente em D2 da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

Dias de Evolução*	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
Febre								
Tosse								
Vômitos								
Náuseas								
Adinamia								
Mialgia								
Cefaléia								
Diarreia								
Dispnéia								
Cianose								
Fenom.Hemorria								
Hipotensão/choque								

*Dn: dias de evolução a partir da data de início dos sintomas

FIGURA 3

Radiografia de tórax de paciente em D4 da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

volumes de hidratação, observou-se que 64% dos que receberam infusão hídrica $>2.000\text{ml}$ nas primeiras 24 h de internação foram a óbito, enquanto que sobreviveram 78% dos que receberam infusão hídrica $<2.000\text{ml}$ ($p:0,0286$).

De 41 (58,8%) pacientes sobre os quais há relato de terem sido submetidos a suporte respiratório, 19 (46%) receberam oxigenioterapia (máscara facial e cateter nasal de O_2) e 22 (54%) receberam ventilação mecânica; destes últimos, 15 foram a óbito e 7 sobreviveram. Ressalta-se que todos os pacientes que faleceram foram submetidos à ventilação mecânica, exceto os que já chegaram em óbito, o qual foi constatado no hospital. Observou-se correlação entre suporte respiratório invasivo e má evolução da doença ($p:0,0011$).

TABELA 3

Tratamento da síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus.

Suporte terapêutico	Casos		Frequência				P
	n°	%	cura		óbito		
			n°	%	n°	%	
Hidratação	31	100,0	18	100,0	13	100,0	0,0286
infusão hídrica >2.000ml	12	39,0	5	42,0	7	58,0	
infusão hídrica <2.000ml	19	62,0	13	78,0	6	22,0	
Suporte respiratório	41	100,0	25	100,0	16	100,0	0,0011
ventilação mecânica	22	54,0	7	28,0	15	94,0	
oxigenioterapia	19	46,0	18	72,0	1	6,0	
Corticóides	46	100,0	25	100,0	21	100,0	0,7624
sim	17	36,0	10	40,0	7	34,0	
não	29	64,0	15	60,0	14	66,0	
Aminas vasoativas	45	100,0	24	100,0	21	100,0	0,0345
sim	16	36,0	5	21,0	11	53,0	
não	29	64,0	19	79,0	10	47,0	

Quanto ao uso de corticóides, de 46 (65,7%) pacientes dos quais foi possível obter este dado, 17 (37%) foram medicados com estas drogas e destes, 7 (15%) foram a óbito. Dos 29 (63%) não tratados com corticóides, 14 (30%) foram a óbito. Portanto, a letalidade no grupo tratado com corticóides foi de 41%, contra 48% no grupo não tratado, diferença não significativa (p:0,7624). Quanto ao uso de aminas vasoativas, em 45 (64,3%) pacientes dos quais foi possível obter este dado, verificou-se que elas foram utilizadas no tratamento de 16 (36%). Neste grupo, verificou-se letalidade de 53%, contra 47% no grupo não tratado com estes medicamentos, diferença não significativa (p:0,0345).

DISCUSSÃO

Na região de Ribeirão Preto e outros locais de origem dos pacientes aqui estudados (região de campo cerrado e planalto central) o causador da SPCVH é o vírus Araraquara (ARAV). Este vírus possui como reservatório natural o roedor silvestre *Necromys lasiurus* que sabidamente produz os quadros mais graves e com maior letalidade de SPCVH, dentre todos os hantavírus brasileiros. O presente trabalho descreve a SPCVH por ARAV^{3 6 20}.

O perfil dos 70 casos de SPCVH, analisados neste estudo, revelaram diferentes dados de procedência, gênero e faixa etária dos indivíduos. Em geral adultos jovens e de meia idade exercendo atividades profissionais diversas. Observamos neste estudo, em contraposição dos dados da literatura que a maioria dos casos com período de incubação curto, de 2 a 7 dias, sendo menos frequentes as ocorrências com 7 a 30 dias. Em estudo recente realizado no Chile, investigando a transmissão interpessoal de Hantavírus no ambiente doméstico, 16 pessoas contactantes e que desenvolveram a SPCVH tiveram um período de incubação de 16 a 23 dias⁵. Outros estudos, realizados nos Estados Unidos, Chile, Argentina e Brasil referem período de incubação entre 9 e 39 dias, com média de 18 dias^{5 6 30}. Sabendo que distintos hantavírus americanos produzem SPCVH com diferentes manifestações

clínicas e com níveis diversos de gravidade, atribuímos esta divergência de dados, provavelmente, à maior virulência do hantavírus Araraquara que ocorre na região¹⁸.

Quanto à SPCVH, observamos que febre e mialgia ocorrem desde os pródromos da doença. Entretanto, por serem sinal e sintoma inespecíficos, não auxiliam no diagnóstico diferencial em fase inicial da doença; em concordância com outros autores que referem os pródromos da SPCVH como inespecíficos^{26 27}. Concordamos com outros autores quanto ao período de 4 a 5 dias entre DIS e DIH e ainda, quanto à DOO de 2,5 a 5,5 dias^{15 22 28}.

A frequência dos sintomas prodromáticos tem sido variável em diferentes estudos sobre SPCVH. Porém, alguns estão presentes e com alta frequência em todos, como febre, mialgia e tosse, em 100% dos casos de Mato Grosso e 65% na casuística paranaense^{19 22}. Entretanto, no estudo matogrossense e em nossa casuística, a presença de mialgia e tosse é de frequência menor, atingindo apenas a metade dos casos¹⁹.

A dor torácica sem falta de ar, pouco referida em nossa casuística, esteve presente com frequência em torno de 60% em outros estudos^{16 22 26}. A dor abdominal, com ou sem diarreia, foi relatada por outros autores em 20 a 30% de casos^{2 26}. Enquanto neste trabalho, foi observado diarreia sem dor abdominal em 14% de casos. Por outro lado, encontramos otite média em dois casos, não encontrada em outros estudos, o que pode sugerir uma diversidade sintomática da doença.

A evolução da insuficiência respiratória na SPCVH caracterizou-se pouca intensidade no início (D3 ou D4), piorando rapidamente (D4 ou D5) e tornando-se grave em 24 a 48 horas (D4 a D6). Descrição de uma evolução semelhante tem sido mostrada na maioria dos estudos realizados sobre a doença nas Américas^{9 15}. A insuficiência respiratória e sua progressão característica sugerem o diagnóstico de SPCVH para o médico assistente. Entretanto o diagnóstico quando feito em paciente com grave insuficiência respiratória não é tão útil ao paciente quanto o realizado precocemente.

Observamos nos pacientes estudados, casos de diarreia como sintoma proeminente, que em 30 a 50% dos casos ocorreu no

início da doença (D3), geralmente acompanhada por náuseas e vômitos, com duração de 2 a 3 dias. Este acometimento digestivo representa mais um fator complicador ao diagnóstico de SPCVH, pois confunde o pensamento clínico direcionando-o para o diagnóstico de gastroenterocolite aguda. Especialmente se o quadro se fizer acompanhar de hipotensão arterial, tende-se a utilizar hidratação vigorosa, que de acordo com nossos resultados, tende a agravar a SPCVH.

Fenômenos hemorrágicos foram relatados em casos brasileiros de SPCVH com frequências semelhantes à do presente estudo, em torno de 10 a 20%^{2 16} e associados ao quadro febril, reportam a diagnósticos diferenciais com dengue hemorrágica.

Neste estudo duas pacientes que foram a óbito apresentaram sintomas neurológicos com sinais de localização, cuja suspeita à internação foi de acidente vascular encefálico. Nestes casos a necropsia revelou hemorragia em núcleos da base, provavelmente fenômeno hemorrágico conseqüente à alteração vascular e plaquetopenia. Quadros semelhantes acrescidos de convulsões, síncope, vertigem, tonturas e hemiplegia foram encontrados por outros autores^{4 5}. Estas manifestações clínicas pouco comuns não levam à suspeita de hantavirose, inviabilizando um diagnóstico precoce de SPCVH.

Dores abdominais e lombares, anúria e edema nos membros e face, foram manifestados por alguns pacientes de forma isolada, podendo estar relacionados a acometimento renal, com elevação nos níveis de uréia e creatinina, o qual é encontrado em 18 a 60% dos casos por vários autores^{11 22 27 28 31}. Alguns citam a síndrome nefrótica em 8% dos casos⁴.

Os pacientes com SPCVH, quando atendidos já de início em estado grave, apresentavam febre e mau estado geral, com ou sem insuficiência respiratória (frequência respiratória >22 ipm), taquicardia e hipotensão arterial. Nestes casos a instabilidade hemodinâmica piorava rapidamente evoluindo para choque, podendo levar o paciente à morte na dependência de uma intervenção terapêutica adequada e imediata. Entretanto relatam-se casos moderados de SPCVH que rapidamente evoluem para formas muito graves^{5 28}.

A instabilidade hemodinâmica mostrou-se parâmetro indicador de gravidade na SPCVH. A taquicardia presente em 80% dos casos e que aparece entre D3 e D6 é o primeiro sinal de instabilidade hemodinâmica que alerta para a SPCVH muito grave. A hipotensão arterial, presente em mais de 50% dos casos, é um sinal reversível quando precocemente tratada, prevenindo a ocorrência do choque^{16 22}. A cianose e a diminuição da saturação de hemoglobina por O₂, no oxímetro de pulso, revelando o grau de hipóxia do paciente e, quando presentes, indicaram a gravidade do caso.

A leucocitose com acentuado desvio à esquerda, por nós observada, tem sido descrita pela maioria dos autores que estudam a doença^{2 6 25 26 27}. Quanto a achados laboratoriais, segundo Saggiaro²⁵, a linfocitose tem correlação com a patogênese da SPCVH, fazendo da linfocitopenia, observada na maioria dos casos, fato inusitado, que pode sugerir demanda linfocitária não acompanhada por produção medular.

A elevação do hematócrito é descrita como um dos sinais mais característicos da SPCVH porque reflete a hemoconcentração conseqüente à síndrome de extravasamento capilar em leito vascular pulmonar própria da doença. Observamos alta frequência de hematócrito elevado, 70 a 80% dos casos, o que foi condizente com o descrito por outros autores^{16 22} os quais chegam a descrever esta alteração em até 100% de suas casuísticas². Em alguns casos correlacionamos a não elevação do hematócrito a doenças prévias, como a anemia.

A plaquetopenia na SPCVH representa consenso, assim como em nossa casuística, é citada pela maioria dos autores^{7 8 9 10 13}. Ela, juntamente com a elevação do hematócrito é considerada referencial para a suspeita de SPCVH.

Quanto à função renal, teores elevados de uréia e creatinina foram mais encontrados entre os sobreviventes da SPCVH, o que nos faz supor que o quadro de insuficiência renal se desenvolve após o quarto dia de doença, ocasião, também, em que ocorreu o maior número de óbitos.

As dosagens de enzimas hepáticas mostraram-se elevadas em 83% dos pacientes com SPCVH, sugerindo comprometimento de hepatócitos. Entretanto não se observou hepatomegalia nestes pacientes. Observou-se elevação da CK sérica, o que poderia estar relacionado ao esforço da musculatura respiratória pela dispnéia ou associada à infecção do tecido muscular pelo Hantavírus.

A acidose metabólica esteve presente em 81% dos pacientes submetidos à gasometria arterial e mostrou-se, como veremos adiante, um fator determinantes de mau prognóstico nos casos de SPCVH.

Analisando as hipóteses diagnósticas formuladas pelos médicos que atenderam inicialmente os pacientes com SPCVH, observou-se que pneumonia atípica se associou à sobrevivência do paciente (p:0,0327). As hipóteses de insuficiência respiratória aguda e Hantavirose tenderam a ser mais observadas em sobreviventes. Outros autores têm observado a associação entre severidade, suspeita diagnóstica e tratamento de casos de SPCVH em unidades de terapia intensiva²⁵.

Quanto aos exames radiológicos de tórax dos pacientes, com SPCVH, observa-se um padrão de acometimento bilateral intersticial e difuso no início do quadro (entre D1 e D4) e com o agravamento da insuficiência respiratória, o quadro evolui com infiltrado alveolar, com ou sem inversão da trama brônquico-vascular, traduzindo condensação pulmonar de natureza inflamatória ou congestiva. Dois pacientes apresentaram derrame pleural bilateral após D4, denotando piora do quadro congestivo. Com base no quadro radiológico, outros autores chamam atenção para um diagnóstico diferencial com outras causas de Pneumonia Atípica em pacientes imunocompetentes, como aquela pelos vírus *Influenza* tipos A e B. Quanto a pacientes imunocomprometidos, o quadro radiológico de SPCVH poderia ser confundido com pneumonias por fungos como o *Pneumocystis carinii* e o *histoplasma*, além daquelas de etiologia viral, por *citomegalovírus*, *herpesvírus*, vírus do sarampo e *adenovírus*¹⁴.

Buscando por uma associação entre sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com SPCVH e a evolução do quadro,

observaram-se praticamente as mesmas entre os casos fatais e os sobreviventes, diferenciando-se apenas pela gravidade. Observou-se que o quarto dia após o surgimento dos sintomas (D4) é um dia crítico na evolução da SPCVH, pois foi o de maior ocorrência para internação hospitalar (DIT) e para o óbito (DOT). Neste dia, o diagnóstico pode ser suscitado pela manifestação de insuficiência respiratória grave em paciente previamente hígido e o tratamento adequado pode ser instituído; a partir daí, o quadro evolui para a cura ou, quando não, o doente piora rapidamente e morre, quase sempre no mesmo D4.

A acidose metabólica detectada pela gasometria arterial nos pacientes suspeitos de SPCVH deve ser diagnosticada e tratada, pois observamos associação com mau prognóstico. Dados são semelhantes aos encontrados na literatura, em que falência respiratória e choque são associados a mau prognóstico^{2,31}.

Quanto ao tratamento instituído aos pacientes com SPCVH, chamou atenção o volume de infusão hídrica maior que 2.000ml nos casos fatais e menor que 2.000ml entre os sobreviventes (p: 0,0286). Esta observação mostra a restrição hídrica como uma importante medida terapêutica no tratamento dos pacientes com SPCVH, uma síndrome de extravasamento capilar em que os grandes volumes infundidos terminam no interstício pulmonar agravando a insuficiência respiratória¹. Entretanto, alguns autores recomendam a infusão hídrica visando a aumentar o débito cardíaco e a perfusão tecidual. Porém, num estudo com 23 pacientes, realizado, na região do triângulo mineiro, os autores não encontraram relação entre sobrevida e infusão hídrica¹⁶.

O uso de corticosteróides é controverso no tratamento da SPCVH. Em altas doses inibem a agregação dos granulócitos induzida por complemento e dificultam a aderência dos neutrófilos ao endotélio da microcirculação, além de inibirem a fosfolipase e diminuírem a síntese de tromboxana e metabólitos do ácido aracônico; portanto tem uso contra indicado na SARA além de aumentar a mortalidade de origem infecciosa¹⁷. O potencial efeito benéfico de doses pequenas, protegendo a membrana alvéolo-capilar e prevenindo o aumento da permeabilidade vascular induzida por toxinas microbianas, pode ser considerado. Contudo, no presente estudo o uso de corticosteróide não se mostrou associado ao prognóstico dos pacientes (p: 0,7624).

O tratamento dos pacientes com SPCVH deve ser realizado em unidade de terapia intensiva, na maioria dos casos com monitoramento cardíaco, suporte respiratório e tratamento da instabilidade hemodinâmica com aminas vasoativas e controle hídrico rigoroso.

Recomendamos a dosagem das enzimas CK e CK-MB para avaliação de acometimento da musculatura esquelética e cardíaca. Paralelamente, deve-se dosar albumina e lactato de 6 em 6 h como marcador de lesão tecidual grave¹.

Concluímos neste estudo com base em 70 pacientes com SPCVH, a maioria da região de Ribeirão Preto (SP), a doença produziu uma letalidade de 54,3% acometendo mais indivíduos do sexo masculino com idade média de 35,8 anos; apresentou maior incidência nos meses de estiagem, de abril a setembro. Após período de incubação de 2 a 30 dias, causa febre, tosse, dispnéia,

cefaléia, náuseas, vômitos, indisposição, mialgia, diarreia, fenômenos hemorrágicos e adinamia que perduram por 3 a 6 dias, com média de 4 dias, A evolução para insuficiência respiratória, hipotensão arterial e choque, na SPCVH, ocorre 24 a 48 horas após o 3º ou 4º dia do surgimento dos sintomas. O hematócrito elevado e a plaquetopenia foram achados laboratoriais muito freqüentes sendo sinais de suspeição diagnóstica para SPCVH. A data de maior ocorrência de óbitos é o 4º dia após início dos sintomas. O exame radiológico de tórax dos pacientes mostrou velamentos bilaterais difusos, sendo intersticial no início do quadro e tendendo à alveolização difusa bilateral concomitante à insuficiência respiratória franca. A infusão hídrica maior do que 2.000ml e a ocorrência de hipotensão arterial, no momento da internação associaram-se à letalidade.

REFERÊNCIAS

1. Akamine N, Fernandes Jr CJ, Wey SB, Knobel E. Choque Séptico. *In*: Knobel E (ed) *Conduitas no paciente grave*. Editora Atheneu, São Paulo, p. 175-210, 1994.
2. Aldala R, Galeano F, Corsiglia L. Characterization of hantavirus pulmonary syndrome patients in a critical care unit. *In*: Abstract book of VII International Conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina p 42, 2007.
3. Borges AA, Campos GM, Moreli ML, Souza RLM, Aquino VH, Saggiaro FP, Figueiredo LTM. Hantavirus cardiopulmonary syndrome: immune response and pathogenesis. *Microbes and Infection* 8:2324-2330, 2006.
4. Briggler AM, Crivelli E, Pini N, Levis S, Garcia J, Diez A, Nagel J, Enria DA. Clinical spectrum of hantavirus infection in central Argentina. *In*: Abstract book of VII International conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina p. 47, 2007.
5. Ferres M, Vial P, Marco C, Yañez L, Godoy P, Castillo C, Hjelle B, Delgado I, Lee S, Mertz GJ. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *Journal of Infectious Diseases*, 195: 1563-1571, 2007.
6. Figueiredo LTM. Viral hemorrhagic fevers in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2:203-210, 2006.
7. Figueiredo LTM, Moreli ML, Campos GM, Sousa RL. Hantaviruses in São Paulo State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 7:891-892, 2003.
8. Graziano KL, Tempest B. Hantavirus pulmonary syndrome: a zebra worth knowing. *American Family Physician* 6:1015-1020, 2002.
9. Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 1:6-14, 2001.
10. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Research* 78: 162-169, 2007
11. Katz G, Tengan CH, Leite RM, Bisordi I, Kanamura CT. Epidemiologic surveillance of hantavirus cardio-pulmonary syndrome in São Paulo state, Brazil, 1993-2006. *In*: Abstract book of VII International Conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina, p. 108, 2007.
12. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, Strine T, Miller G, Reef S, Tappero J, Rollin PE, Nichol ST, Zaki SR, Bryan RT, Chapman LE, Peters CJ, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 us cases. *Journal of Infectious Diseases* 173:1297-1303, 1996.
13. Khan AS, Kitsutani PT, Corneli AL. Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas: the early years. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 21:313-322, 2000.
14. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*. p 137-149, 2002.
15. Lavocat M, Teixeira K, Wada M, Elkhoury MR. Epidemiology Of Hantavirus Pulmonary Syndrome In Brazil In The Year 2005. *In*: Abstract book of VII

- International conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina p 109, 2007.
16. Limongi JE, Costa FC, Paula MBC, Pinto RMC, Oliveira MLA, Pajuaba Neto AA, Borges AS, Ferreira MS. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no triângulo mineiro e alto paranáíba, MG. 1998-2005: Aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40:72-76, 2007.
 17. Lorenzi Filho G, Barbas CSV, Rothman A, Amato MBP. Insuficiência respiratória aguda. *In: Knobel E (org) Condutas no paciente grave*. Editora Atheneu, São Paulo, p. 272-288, 1998.
 18. Mc Caughey C, Hart CA. Hantaviruses. *Journal of Medical Microbiology* 49:587-599, 2000.
 19. Marques AA, Oliveira EC, Duarte JL. Epidemiologic situation of hantavirus pulmonary syndrome, Mato Grosso, Brazil, 1999-2006 *In: Abstract book of VII international conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina*, p 96, 2007.
 20. Moreli ML, Sousa RL, Figueiredo LTM. Detection of brazilian hantavirus by reverse transcription polymerase chain reaction amplification of n gene in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 99:633-638, 2004.
 21. Nichol ST, Arikawa J, Kawaoka Y. Emerging viral diseases. *Proceedings of National Academy of Sciences* 97:12411-12412, 2000.
 22. Raboni SM, Probst CM, Bordignon J, Zeferino A, Santos CN. Hantaviruses in central south america: phylogenetic analysis of the s segment from hps cases in parana, Brazil. *Journal of Medical Virology* 76:553-562, 2005.
 23. Rubinas TC, Carey RB, Kampert MC, Alkan S, Lednicky JA. Fatal hemorrhagic pneumonia concomitant with chlamydia pneumoniae and parainfluenza virus 4 infection. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 128:640-644, 2004.
 24. Rusnak JM, Huggins J, Chung K, Kim K, Bourdreau E. Intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever renal syndrome from 1987-2005 in Korea. *In: Abstract book of VII International Conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina*, p 84, 2007.
 25. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MI, Martin CC, Alves VA, Moreli ML, Figueiredo LTM, Moreira JE, Borges AA, Neder L. Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *Journal of Infection Diseases* 195:1541-1549, 2007.
 26. Silva MV. Brazilian Hantavirus: clinical manifestations and case-fatality rate. *In: Abstract book of VII International Conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina*, p 43, 2007.
 27. Silva-Vergara ML, Costa Jr JC, Barata CH, Curi VG, Tiveron Jr CG, Teixeira AC. Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97:783-787, 2002.
 28. Terças ACP, Petry DMES, Kohl VA, Rosa LG, Cerqueira R, Elkhoury MR. Epidemiologica aspects of hantavirus cardiopulmonary syndrome in campo novo do parecis, Mato Grosso, Brazil. *In: Abstract book of VII International Conference on hemorrhagic fever renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome and hantaviruses, Buenos Aires, Argentina*, p 91, 2007.
 29. Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, Tapia M, Ferres M. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerging Infection Disease* 12:1271-1273, 2006.
 30. Young JG, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, Gorham KL, Khan AS, Ksiazek TG, Metzger KB, Peters CJ. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene* 62:714-717, 2000.
 31. Zavasky DM, Hjelle B, Peterson MC, Denton RW, Reimer L. Acute infection with Sin Nombre Hantavirus without pulmonary edema. *Clinical Infection Diseases* 29:664-666, 1999.