

# Síndrome Pulmonar por Hantavírus com Disfunção de Múltiplos Órgãos. Relato de Caso\*

## *Hantavirus Pulmonary Syndrome with Multiple Organ Dysfunctions. Case Report*

Marcelo Spegorin Moreno<sup>1</sup>, Ricardo Condi Castelão<sup>1</sup>, Rodrigo Teno Castilho Braga<sup>1</sup>, Suzana Margareth Lobo<sup>2</sup>

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hantaviose é uma zoonose que apresenta distribuição mundial e sua transmissão está relacionada com o íntimo contato com roedores. Causa dois tipos de doença: a febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR), endêmica na Ásia e Europa e a síndrome pulmonar por hantavírus (SPH), encontrada no continente americano, inclusive no Brasil, com elevadas taxas de mortalidade. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de SPH com disfunção de múltiplos órgãos, que recebeu tratamento intensivo precoce e reanimação guiada por parâmetros de fluxo e de perfusão tecidual.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 36 anos, iniciou quadro febril inespecífico, dispnéia progressiva, hipóxia grave e insuficiência respiratória aguda. Apresentava infiltrado interstício-alveolar difuso na radiografia de tórax. Evoluiu com disfunção de múltiplos órgãos (pulmonar, renal, hematológica, cardiovascular e metabólica). Recebeu tratamento e monitorização hemodinâmica invasiva precoces. As alterações laboratoriais mais importantes foram plaquetopenia, elevação dos níveis de hematócrito e hemoglobina, leucocitose, elevação de transaminases, de lactado

desidrogenase e sorologia positiva para hantavírus (ELISA IgM positivo). O paciente apresentou reversão das disfunções orgânicas, recebendo alta hospitalar após 21 dias de hospitalização.

**CONCLUSÕES:** A reanimação precoce e agressiva dirigida por metas levou à reversão da síndrome de falência de múltiplos órgãos e a um desfecho clínico favorável, apesar da gravidade da doença.

**Unitermos:** Disfunção de Múltiplos Órgãos, Hantavírus, Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus, Síndrome Pulmonar por Hantavírus.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Hantavirus infection is a zoonose with worldwide distribution. The transmission is related to the intimal contact with rodents. It causes two syndromes: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), endemic in Asia and Europe and the Hantavirus pulmonary syndrome (HPS), found in the American continent, including Brazil, with high mortality rates. The aim of this study is to report a case of HPS with multiple organ failure, managed with early goal-directed therapy guided by flow and tissue perfusion parameters.

**CASE REPORT:** A 36 year-old male had fever with progressive dispnea, severe hypoxia and acute respiratory failure. Diffuse interstitial alveolar infiltrates were seen in the chest X-Ray. He developed multiple organ dysfunction syndromes (pulmonary, renal, coagulation, cardiovascular and metabolic). Treatment and invasive hemodynamic monitoring with pulmonary artery catheter was early instituted. The most important laboratory findings were thrombocytopenia, elevated hematocrit and hemoglobin concentrations, elevated liver enzymes, elevated lactate dehydrogenase and a positive sorology for Hantavirus (ELISA IgM positive). Organ dysfunctions reverted to normal and he was discharged after 21 days in hospital.

1. Residente em Medicina Intensiva

2. Professora Adjunta da Disciplina de Clínica Médica da FAMERP. Coordenadora do Serviço de Terapia Intensiva e da Residência Médica em Medicina Intensiva. Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo.

Apresentado em 23 de agosto de 2007

Aceito para publicação em 11 de dezembro de 2007

Endereço para correspondência:

Prof. Dra. Suzana Margareth Lobo

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

15090-000 São Jose do Rio Preto, SP

E-mail: utigeral.hbase@famerp.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

**CONCLUSIONS:** An early and adequate resuscitation with goal-directed therapy enabled the reversion of the multiple organ failure syndromes and a favorable outcome, despite the severity of the disease.

**Key Words:** Hantavirus, Hantavirus pulmonary syndrome, Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome, Multiple Organ Dysfunction.

## INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelo hantavírus apresentam distribuição mundial e nas últimas décadas tem se destacado como um vírus patogênico emergente<sup>1</sup>.

Causa dois tipos distintos de doença: febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR) e a síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus (SCPH)<sup>2</sup>, também denominada por alguns autores como síndrome pulmonar por hantavírus (SPH)<sup>3</sup>.

A FHSR é uma doença clinicamente semelhante à leptospirose é importante problema de saúde pública na Ásia e Europa. A SPH foi descrita em 1993 nos Estados Unidos, com características clínicas diferentes da FHSR por acometer o trato respiratório e apresentar maior letalidade. A partir deste ano, a doença passou a ser conhecida, em diversos países latino-americanos, em especial o Brasil, Paraguai, Argentina, Chile e Uruguai<sup>2,3</sup>. No Brasil, 171 casos foram notificados até 2001, a maioria nos estados do Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo<sup>2,4</sup>.

Classificam-se os hantavírus na família *Bunyaviridae*. Possuem RNA de hélice simples como ácido nucléico e a replicação desses vírus se dá exclusivamente no citoplasma das células hospedeiras.

A doença humana depende do íntimo contato com roedores em zonas rurais, áreas com grande aglomeração populacional e baixas condições sanitárias. Em áreas periurbanas, os roedores podem invadir as casas a procura de alimentos ou mesmo fugindo de queimadas realizadas em plantações de cana<sup>2</sup>. Esses animais eliminam o vírus na urina fresca, fezes e saliva. A transmissão é decorrente da inalação de minúsculos aerossóis contendo o vírus, formados a partir do ressecamento das excreções<sup>2,5</sup>. Outras formas mais raras de transmissão incluem mordeduras de roedores e ingestão de alimentos contaminados com fezes ou urina desses animais<sup>2</sup>. Ainda há relatos de infecções em outros animais não roedores, como por exemplo, bovinos, gatos, cachorros e veados. Entretanto, não se sabe se estes animais são infectados acidentalmente ou se são reservatórios naturais<sup>1</sup>.

Os dois tipos de doença iniciam com quadro clínico semelhante a um estado gripal, caracterizado por febre, mialgia, cefaléia, fotofobia, além de dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, exantemas e petéquias<sup>1-3,5-6</sup>.

A FHSR apresenta período de incubação variando de 7 a 42 dias<sup>2</sup>, com curso grave em cerca de 10% a 15% dos casos e taxas de letalidade entre 6% e 15%<sup>1</sup>. Muitos casos se recuperam espontaneamente a partir da fase inicial, outros podem evoluir com manifestações hemorrágicas, desordens circulatórias e insuficiência renal aguda<sup>1,2</sup>.

Na SPH o período de incubação varia de 0 a 33 dias, com média de 15 dias<sup>2</sup>. Entre 2 e 15 dias após o quadro inicial, o paciente desenvolve edema pulmonar não cardiogênico e hipotensão. Nessa fase ocorre progressiva infiltração de líquido e proteínas no interstício e alvéolos pulmonares, levando à hipoxemia grave, com necessidade de ventilação mecânica. Este tipo de hantavirose apresenta elevada mortalidade<sup>1,2</sup>.

O número de relatos de casos de FHSR com envolvimento pulmonar e casos de SPH com envolvimento renal está crescendo continuamente. Espera-se que as descrições dos cursos clínicos de ambas as síndromes convergirão num futuro próximo<sup>1</sup>.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de síndrome pulmonar por hantavírus com disfunção de múltiplos órgãos, que recebeu tratamento intensivo precoce e reanimação guiada por parâmetros de fluxo e de perfusão tecidual.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 36 anos, natural de Itaguara, MG, casado, motorista de caminhão. Devido à profissão, é procedente de variadas regiões nos últimos 30 dias. Há cinco dias iniciou quadro de febre não aferida, cefaléia, mialgia, artralgia e diarreia. Procurou atendimento médico em postos de saúde no período, sem melhora clínica. Evoluiu com dispnéia, dor torácica retroesternal ventilatório dependente e hipotensão arterial.

Informou que é tabagista há 20 anos (uma carteira por dia), usuário de drogas (maconha e anfetaminas), em tratamento regular para distúrbio bipolar com carbolitium (850 mg) a cada 12 horas e que no passado foi submetido a intervenções cirúrgicas para correção de hérnia inguinal e varicocele.

Na internação estava taquidispnéico, taquicárdico, normotenso, saturação de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) = 88% com más-

cara de oxigênio 10 L/min, escala de coma de Glasgow 15 e ausculta pulmonar com crepitações difusas até os ápices pulmonares e sibilos esparsos. A radiografia de tórax apresentava infiltrado interstício-alveolar difuso (Figura 1).

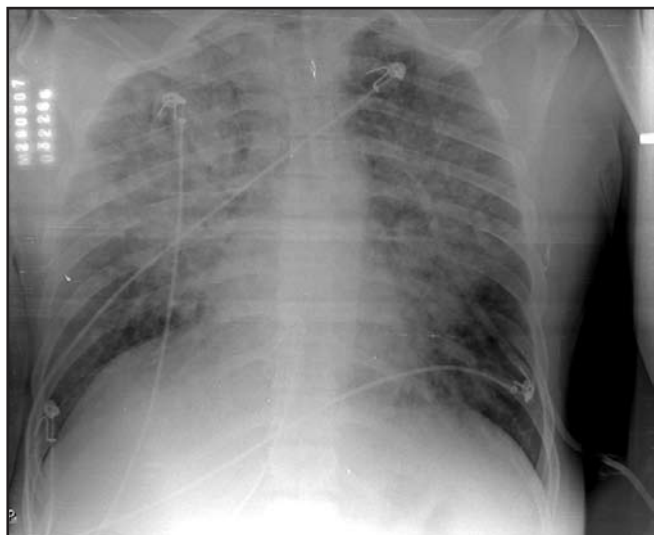


Figura 1 – Radiografia de Tórax de Admissão no Hospital.

Foram solicitadas culturas, sorologias e iniciada antibioticoterapia com ceftriaxone (2 g) ao dia, por via venosa, levofloxacina (500 mg) ao dia por via oral, sulfametoxazol (SMZ) e trimetoprima (TMP) 400/80 mg (15 mg de TMP/kg/dia divididos a cada 6 horas). Encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI) após duas horas de admissão hospitalar. Os exames laboratoriais de admissão no pronto atendimento e UTI encontram-se na tabela 1.

Na admissão à UTI, apresentava-se com piora da dispnéia, da hipoxemia e desidratado. Submetido à intubação traqueal e ventilação mecânica. Monitorizado com pressão arterial invasiva e pressão venosa central (PVC). Medidas da saturação venosa central de oxigênio (SvO<sub>2</sub>) e do lactato foram realizadas.

Apresentou piora gradativa do quadro clínico e disfunções de múltiplos órgãos (pulmonar, cardiovascular, renal, metabólica e hematológica), sendo então monitorizado com cateter de artéria pulmonar (CAP) nas primeiras 24 horas de UTI.

Nas primeiras medidas hemodinâmicas apresentava padrão hipovolêmico. Foi realizada reposição volêmica, guiada pela saturação venosa mista (SVO<sub>2</sub>) e lacta-

Tabela 1 – Exames Laboratoriais da Admissão no Pronto-Atendimento (PA) e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Exames	Admissão no PA	Admissão na UTI
Glicose	141 mg/dL	332 mg/dL
Creatinina	-	1,7 mg/dL
Uréia	-	47 mg/dL
Hematócrito	58%	53%
Hemoglobina	19,5 mg/dL	17,8 mg/dL
Leucócitos	11.600	18.800
Plaquetas	62.000	52.000
Proteína C-reativa (PCR)	22,9 mg/dL	-
pH	7,39	7,34
PaO <sub>2</sub>	55 mm Hg (FiO <sub>2</sub> = 60%)	82 mm Hg (FiO <sub>2</sub> = 80%)
PaCO <sub>2</sub>	28 mm Hg	40 mm Hg
HCO <sub>3</sub>	16	21
Excesso de base	-6 mEq/L	-4 mEq/L
Saturação de O <sub>2</sub>	88% (FiO <sub>2</sub> = 60%)	95% (FiO <sub>2</sub> = 80%)
Lactato arterial	2,3 mEq/L	4,8 mEq/L
Relação P/F	92	102
Transaminase oxalacética (TGO)	106 UI/L	-
Transaminase pirúvica (TGP)	133 UI/L	-
Lactato desidrogenase (DLH)	1322 mg/dL	-
Sorologia para HIV (Elisa)	-	Negativo
Exame de gota espessa (malária)	-	Negativo
Sorologia para dengue	-	Negativo
Sorologia para leptospirose	-	Negativo
Sorologia para febre tifóide	-	Negativo
Sorologia para hantavírus (Elisa)	-	IgM Positivo

to, com redução gradativa das doses de noradrenalina (máximo de 0,4 µg/kg/min). Houve incremento da SVO<sub>2</sub> (68% para 78%) e redução do lactato de 4,8 mEq/L para 2,5 mEq/L em menos de 12 horas após a monitorização.

O paciente apresentava-se hiperglicêmico, por isso foi realizado controle glicêmico com insulina regular em bomba de infusão contínua para adequar os níveis glicêmicos a valores inferiores a 150 mg/dL. Apresentava ainda uma relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) inicial de 102 sendo submetido à ventilação mecânica, modo PCV e PEEP elevada (valor máximo de 25 cmH<sub>2</sub>O). Apresentou melhora gradativa, o que permitiu a redução progressiva dos parâmetros de ventilação mecânica, sendo extubado após 13 dias.

Evoluiu com insuficiência renal aguda, não oligúrica, dialítica, com reversão da disfunção renal em 12 dias. A acidose metabólica foi revertida em cinco dias e a plaquetopenia (com nível mínimo de 44.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) em oito dias.

Durante a internação na UTI, teve a evolução complicada por pneumonia associada à ventilação mecânica. A troca da antibioticoterapia para vancomicina e imipenem foi guiada por cultura de lavado broncoalveolar, com doses ajustadas para a função renal. Recebeu alta da UTI após 14 dias e alta hospitalar após 21 dias de internação.

## DISCUSSÃO

As hantaviruses são infecções zoonóticas amplamente distribuídas em todo o mundo<sup>1,2</sup>. Vinte e uma espécies de hantavírus foram descritas e mais de 30 genótipos foram caracterizados<sup>1</sup>.

A doença humana depende do íntimo contato com roedores. A transmissão inter-humana normalmente não ocorre, entretanto, em surto causado pelo vírus Andes, na região sul da Argentina, ficou evidente este tipo de transmissão, com o acometimento dos profissionais da saúde que cuidaram dos pacientes<sup>7,8</sup>.

O paciente em questão apresentava quadro clínico caracterizado por sintomas virais inespecíficos com posterior comprometimento respiratório, cardiovascular, renal, metabólico e hematológico<sup>1,2,10</sup>. O diagnóstico foi confirmado posteriormente pelos resultados sorológicos positivos para hantaviruses. Este tipo de hantaviruses apresenta elevada mortalidade com relatos de cerca de 50%<sup>1-3,5</sup>. Naqueles que necessitam de ventilação mecânica e apresentam instabilidade hemodinâmica, a mortalidade gira em torno de 77%<sup>9</sup>.

A radiografia de tórax apresentava infiltrado interstício-alveolar difuso compatível com edema pulmonar, decorrente da alteração da permeabilidade. Embora não presente neste caso, o derrame pleural pode ocorrer, uni ou bilateralmente<sup>1-3,11</sup>.

O paciente foi tratado com antibioticoterapia empírica de amplo espectro devido à gravidade do quadro<sup>12,13</sup>. Ceftriaxone e levofloxacina foram inicialmente utilizados para tratamento de possível pneumonia comunitária grave e SMZ + TMP para pneumocistose até o momento em que foi descartada a síndrome da imunodeficiência adquirida.

Para investigação foram solicitadas culturas de sangue, urina e aspirado traqueal, todas com resultado negativo, além de sorologias para outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial<sup>12</sup>.

Plaquetopenia, elevação dos níveis de hematócrito e hemoglobina, leucocitose, elevação de transaminases, de lactato desidrogenase (DLH), hiperlactatemia e acidose metabólica são achados comuns nas hantaviruses<sup>1-3,14-16</sup>. A presença de leucocitose com desvio à esquerda, mostrando a presença de células mielóides imaturas, ocorre em cerca de 30% dos casos<sup>1</sup>, sendo comum também a presença de linfócitos atípicos no sangue periférico<sup>1,16,17</sup>.

Nessa síndrome, mais do que o efeito citopatológico do vírus, a resposta imune exagerada é a principal responsável pela gravidade da doença<sup>2,18</sup>. Há infiltração no tecido pulmonar por linfócitos T CD8. Estas células ativadas produzem citocinas que atuarão diretamente sobre o endotélio vascular e estimulam macrófagos a produzirem mais citocinas como, o fator de necrose tumoral, interleucina-1, interferon-gama, fator ativador de plaquetas (PAF) e os leucotrienos. Essas substâncias aumentam a permeabilidade vascular com maciça transudação de líquidos para o espaço alveolar, desencadeando edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda<sup>2</sup>. O choque que ocorre na SPH é decorrente da hipovolemia grave e depressão miocárdica<sup>2,19</sup>. A insuficiência renal aguda tem sido incomum neste tipo de hantaviruses, em torno de 15%, e provavelmente é resultante da hipovolemia, choque e má perfusão renal<sup>1,2</sup>.

Não há tratamento específico. O tratamento com ribavirina, um análogo nucleosídeo com ampla atividade antiviral, parece ser inefetivo no tratamento da síndrome cardiopulmonar pelo hantavírus<sup>1,20,21</sup>.

O caso apresentado foi conduzido de acordo com os *Guidelines da Surviving Sepsis Campaign* (Campanha Sobrevivendo à Sepse)<sup>22</sup>, utilizando o pacote de reani-

mação das primeiras 6 horas, baseado principalmente na coleta de culturas, antibioticoterapia precoce, dosagem de lactato sérico com objetivo de clareamento nas primeiras 24 a 48 horas e reanimação volêmica guiada por metas segundo protocolo proposto por Rivers e col.<sup>23</sup>. A seguir, insulina foi administrada de forma contínua para manter níveis sanguíneos de glicose menores que 150 mg/dL e corticosteróides em baixas doses (200 mg/dia de hidrocortizona) foram administrados. Conforme os critérios de disfunções orgânicas propostas por Bone e col.<sup>24</sup>, o paciente apresentou disfunção pulmonar, com Relação P/F= 92; cardiovascular (hipotensão após reanimação volêmica com necessidade de fármaco vasoativo); hematológica (plaquetas= 52.000/mm<sup>3</sup>), renal (necessidade de hemodiálise) e metabólica (excesso de base= -6 mEq/L e lactato= 4,8 mEq/L). Todas as disfunções foram revertidas até a alta hospitalar.

O caso apresentou bom desfecho clínico, apesar da gravidade, provavelmente devido ao tratamento precoce e a rápida e adequada reanimação guiada pelos parâmetros de perfusão tecidual.

## REFERÊNCIAS

01. Muranyi W, Bahr U, Zeier M et al - Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol*, 2005;16:3669-3679.
02. Ferreira MS - Hantaviruses. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003;36:81-96.
03. Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A et al - Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest*, 2001;120:548-554.
04. Katz G, Williams RJ, Burt MS et al - Hantavirus pulmonary syndrome in the State of Sao Paulo, Brazil, 1993-1998. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2001;1:181-190.
05. Stelzel W - Hantavirus pulmonary syndrome: epidemiology, prevention, and case presentation of a new viral strain. *Nurse Pract*, 1996; 21:89-90.
06. Warner GS - Hantavirus illness in humans: review and update. *South Med J*, 1996;89:264-271.
07. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE - An usual hantavirus outbreak in Southern Argentina: person-to-person transmission. *Emerg Infect Dis*, 1997;13:171-174.
08. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD et al - Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*, 1998;241:323-330.
09. Riquelme R, Riquelme M, Torres A et al - Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile. *Emerg Infect Dis*, 2003;9:1438-1443.
10. Schussler JM, Jordan H, Stokoe C et al - Hantavirus pulmonary syndrome. *South Med J*, 1999;92:233-235.
11. Boroja M, Barrie JR, Raymond GS - Radiographic findings in 20 patients with Hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;178:159-163.
12. Kothari VM, Karnad DR, Bichile LS - Tropical infections in the ICU. *J Assoc Physicians India*, 2006;54:291-298.
13. Miedzinski L - Community-acquired pneumonia: new facets of an old disease--Hantavirus pulmonary syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 2005;11:45-58.
14. Verity R, Prasad E, Grimsrud K et al - Hantavirus pulmonary syndrome in northern Alberta, Canada: clinical and laboratory findings for 19 cases. *Clin Infect Dis*, 2000;31:942-946.
15. Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB et al - Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis*, 1995;21:643-649.
16. Jenison S, Hjelle B, Simpson S et al - Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic, and virologic aspects. *Semin Respir Infect*, 1995;10:259-269.
17. Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL et al - Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2000;42:41-46.
18. Maes P, Clement J, Gavrilovskaya I et al - Hantaviruses: immunology, treatment, and prevention. *Viral Immunol*, 2004;17:481-497.
19. Saggiaro FP, Rossi MA, Duarte MI et al - Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis*, 2007;195:1541-1549.
20. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D et al - Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*, 2004;39:1307-1313.
21. Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M et al - Diagnosis and treatment of new hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2006;19:437-442.
22. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al - Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004;32:858-873.
23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al - Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001;345:1368-1377.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992;101:1644-1655.