

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia**

**SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVÍRUS: ASPECTOS  
EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DE 18 CASOS DO  
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**

**Marilia Maria dos Santos Severo**  
**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli Maria Knorst**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-  
Graduação em Medicina: Pneumologia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para  
obtenção do Título de Mestre.**

**Porto Alegre, RS**

**2002**

**S498s Severo, Marília Maria dos Santos**

**Síndrome pulmonar por hantavirus: aspectos epidemiológicos e clínicos de 18 casos do Estado do Rio Grande do Sul / Marília Maria dos Santos Severo; orient. Marli Maria Knorst. Porto Alegre, 2002. 97p. 15IL.**

**Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Pós-Graduação em Medicina : Pneumologia.**

**- Hantavirus. 2-Aspectos clínicos. 3-Radiológicos. 4-Tratamento. 5-Síndrome cardiopulmonar. 6- SCPH. 7-Pneumonia comunitária. I-Knorst, Marli Maria. II-Título.**

**CDD 616.241  
Biblioteca FFFCMPA**

À pequena Maria Alice, minha filha, pela contínua motivação, mas especialmente pela paciência e abdicção ao meu convívio para que pudesse concluir esta dissertação.

Ao Prof. Dr. Vanderlei Severo (in memoriam), meu marido, cuja saudosa lembrança é fonte de exemplo e inspiração.

## AGRADECIMENTOS

Um trabalho desta natureza, mesmo que singelo, não se faz sem a colaboração de inúmeras pessoas e serviços.

Gostaria, portanto, de registrar aqui minha gratidão a todos que de alguma forma contribuíram para a elaboração desta dissertação e para o meu aperfeiçoamento profissional e humano ao longo da minha jornada diária de vida.

À Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, na pessoa da Dr<sup>a</sup>. Alethéa Fagundes Sperb e ao Serviço de Zoonoses e Vetores deste Órgão Público, na pessoa da Dr<sup>a</sup>. Lúcia Beatriz Lopes Ferreira Mardini, que oportunizaram a minha integração à equipe de investigação epidemiológica.

A todos os profissionais dos Serviços de Zoonoses e Vetores das Secretarias Estadual e Municipais, que me receberam em suas equipes de trabalho e me proporcionaram um convívio amigável e altamente enriquecedor.

Aos colegas dos vários hospitais do RS, que auxiliaram na revisão dos dados.

Aos pacientes e seus familiares, que me receberam em seus lares e contribuíram com informações preciosas para análise.

À equipe de Terapia Intensiva do Hospital Independência da ULBRA, na pessoa da Dr<sup>a</sup>. Martha Silveiro, que recebeu nossos pacientes para tratamento.

Aos meus colegas da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, na pessoa da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Maria Beatriz Mostardeiro Targa, pelo apoio e estímulo.

À Adriana Zwetsch, minha sobrinha, pelo dedicado empenho na busca sistemática da bibliografia indispensável para esta dissertação.

Ao Dr. Antônio Carlos Maciel pela revisão minuciosa e padronização da interpretação radiológica dos exames incluídos neste estudo.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Marli Maria Knorst, minha orientadora precisa e competente, amiga dedicada, que soube dar o melhor de si e mostrar o caminho certo em cada fase da elaboração deste trabalho, pela oportunidade do aprendizado.

Ao Prof. Dr. Egomar Lund Edelweiss, exemplo de pesquisador e mestre, com quem tive o privilégio de aprender os primeiros conceitos em Doenças Infecciosas e Parasitárias, pelo contínuo estímulo na busca do aperfeiçoamento técnico científico e humano.

Aos meus pais, Azelino e Géssia (in memoriam), exemplos de fé no trabalho simples e honesto capaz de superar qualquer dificuldade, pela vida e confiança em mim depositada ao longo da minha existência.

## SUMÁRIO

	Página
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>xi</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
1.1. O vírus.....	<b>02</b>
1.2. Epidemiologia da Hantavirose.....	<b>05</b>
1.3. Fisiopatogenia da Hantavirose.....	<b>08</b>
1.4. Achados Clínicos e Laboratoriais.....	<b>11</b>
1.5. Achados na Radiografia de Tórax.....	<b>15</b>
1.6. Fases das Síndromes Clínicas.....	<b>16</b>
1.7. Diagnóstico Específico e Diagnóstico Diferencial.....	<b>16</b>
1.8. Tratamento.....	<b>17</b>
1.9. Duração dos Sintomas e Evolução.....	<b>19</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
3.1. Objetivo geral.....	<b>22</b>
3.2. Objetivos específicos.....	<b>22</b>
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>23</b>
4.1. Delineamento.....	<b>23</b>
4.2. Definição de casos .....	<b>23</b>
4.3. Identificação dos casos e tamanho da amostra.....	<b>23</b>
4.4. Diagnóstico laboratorial de Hantavirose.....	<b>24</b>
4.5. Rotina de investigação de casos.....	<b>24</b>
4.5.1. Investigação epidemiológica .....	<b>25</b>
4.5.2. Dados clínicos e laboratoriais.....	<b>25</b>
4.5.3. Exames radiológicos do tórax.....	<b>26</b>
4.6. Apresentação e análise dos dados.....	<b>27</b>
4.7. Questões éticas.....	<b>27</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
5.1. Dados Epidemiológicos.....	<b>28</b>
5.2. Sintomas e Sinais.....	<b>33</b>

5.3. Exames Laboratoriais.....	35
5.4. Estudo Radiológico.....	38
5.5. Tratamento.....	39
5.6. Duração dos Sintomas e Evolução.....	40
5.7. Descrição de Casos.....	42
5.7.1. Caso I – Paciente 8 .....	42
5.7.2. Caso II – Paciente 12 .....	43
5.7.3. Caso III – Paciente 3 .....	45
5.7.4. Caso IV – Paciente 9 .....	47
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
6.1. Limitações do estudo.....	52
6.2. Dados epidemiológicos.....	52
6.3. Sintomas, sinais e achados laboratoriais.....	56
6.4. Estudo radiológico.....	61
6.5. Tratamento.....	62
6.6. Duração dos sintomas e evolução.....	63
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>66</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>77</b>

## LISTA DE TABELAS

	Página
<b>Tabela 1</b> – Distribuição geográfica, reservatório e doenças causadas pelos Vírus do Gênero <i>Hantavírus</i> , Família <i>Bunyaviridae</i> .....	4
<b>Tabela 2</b> - Idade, sexo, data do início dos sintomas, procedência e evolução em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000.....	28
<b>Tabela 3</b> - Exposição a situações de risco nas seis semanas que precederam o início dos sintomas em 17 casos de Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	30
<b>Tabela 4</b> - Sintomas referidos por 18 pacientes com Hantavirose entre novembro 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	33
<b>Tabela 5</b> - Sinais observados em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	34
<b>Tabela 6</b> - Tipos de sangramento em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	35
<b>Tabela 7</b> – Exames laboratoriais em 18 paciente com Hantavirose entre novembro 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	36
<b>Tabela 8</b> - Gasometria arterial em 12 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro 2000, no Rio Grande do Sul.....	37
<b>Tabela 9</b> - Achados Radiológicos em 17 pacientes com Hantavirose entre novembro 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul .....	38
<b>Tabela 10</b> - Oxigenoterapia e cuidados intensivos em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no Rio Grande do Sul.....	39
<b>Tabela 11</b> - Medidas terapêuticas em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	40
<b>Tabela 12</b> - Comparação entre o período de internação e o período total de doença em 18 pacientes com Síndrome Pulmonar por Hantavírus de acordo com a evolução para cura ou óbito entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	41

## LISTA DE FIGURAS

Página

<b>Figura 1</b> – <i>Peromyscus maniculatus</i> , roedor reservatório do Vírus Sin Nombre.....	3
<b>Figura 2</b> – Possível mecanismo fisiopatogênico do edema pulmonar em pacientes com Síndrome Pulmonar por Hantavírus.....	10
<b>Figura 3</b> – Distribuição dos casos de Hantavirose por Município de ocorrência e Ano, RS – 1998/2000.....	29
<b>Figura 4</b> – Foto do oco da árvore, toca de roedores manipulada por dois pacientes com Hantavirose (Pacientes 14 e 15).....	31
<b>Figura 5</b> – Taquaral próximo à mata nativa que foi derrubado por dois pacientes (Pacientes 14 e 15).....	31
<b>Figura 6</b> – Galpão para depósito de grãos próximo à mata nativa, com frestas na madeira propiciando a entrada de roedores, e que foi limpo e arrumado por um paciente que adquiriu Hantavirose (Paciente 12).....	32
<b>Figura 7</b> – Plantação próxima à mata nativa, local de trabalho de paciente que adquiriu Hantavirose (Paciente 12).....	32
<b>Figura 8</b> – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose mostrando linhas B de Kerley, infiltrado intersticial difuso bilateral com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 12).....	44
<b>Figura 9</b> – Radiografia de Tórax (Perfil) de paciente com Hantavirose mostrando infiltrado intersticial difuso bilateral com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 12).....	44
<b>Figura 10</b> – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose mostrando infiltrado intersticial difuso bilateral, indefinição hilar e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 3).....	46
<b>Figura 11</b> – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose após 3 dias, mostrando aumento do infiltrado intersticial difuso bilateral e do derrame pleural, com surgimento de consolidações difusas bilaterais (Paciente 3).....	46
<b>Figura 12</b> – Radiografia de Tórax (Frente) na Hantavirose mostrando infiltrado intersticial e consolidações alveolares com predomínio nos dois terços superiores dos pulmões (Paciente 9).....	48



**Figura 13** – Radiografia de Tórax (Perfil) na Hantavirose mostrando infiltrado intersticial e consolidações alveolares predominando nos dois terços superiores dos pulmões (Paciente 9).....49

**Figura 14** – Radiografia de Tórax na Hantavirose mostrando progressão com confluência das consolidações alveolares nos dois terços superiores dos pulmões e aparecimento de consolidações nos campos pulmonares basais bilateralmente (Paciente 9).....49

**Figura 15** – Radiografia de Tórax (Frente) na Hantavirose mostrando regressão das lesões (Controle na alta hospitalar, Paciente 9).....51

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Página</b>
<b>Anexo I</b> - Ficha do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) para Hantavirose.....	77
<b>Anexo II</b> - Sintomas e Sinais em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	78
<b>Anexo III</b> - Sinais vitais e saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial, no momento da internação, em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul .....	79
<b>Anexo IV</b> - Exames laboratoriais em 18 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	80
<b>Anexo V</b> - Exames radiológicos em 17 pacientes com Hantavirose entre novembro de 1998 e dezembro de 2000, no Rio Grande do Sul.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Ar ambiente

BAAR – Bacilo Álcool Ácido Resistente

bpm – Batimentos por Minuto

CDC – Centro de Controle de Doenças(Center for Disease Control and Prevention)

Cel. – Células

Cel/cp\_ células por campo

CHAD – Concentrado de Hemácias Adulto

CPK – Creatina-fosfoquinase

dl – Decilitro

dez.- Dezembro

ELISA – Ensaio Imuno Enzimático (enzyme-linked immunosorbent assay)

EUA – Estados Unidos da América

FC – Frequência Cardíaca

FHSR – Febre Hemorrágica com Síndrome Renal

FiO<sub>2</sub> – Fração inspirada de oxigênio

FR – Frequência Respiratória

FUNASA – Fundação Nacional da Saúde

g – Grama

g/dl – Grama por Decilitro

h – Hora

Hb – Hemoglobina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

KTTP – Tempo Parcial de Protrombina

l – Litro

LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública

LDH – Desidrogenase Láctica

m – Metro

mEq – Milequivalente

mEq/L – Milequivalente por Litro  
mg – Miligrama(s)  
mg/dl – miligrama por Decilitro  
ml – Mililitro  
mm – Milímetros  
mm<sup>3</sup> - Milímetro Cubico  
mmHg – Milímetros de Mercúrio  
mrm – Movimentos Respiratórios por Minuto  
n – número  
nov.- Novembro  
O<sub>2</sub> – Oxigênio  
OPS – Organização Panamericana de Saúde  
PA – Pressão Arterial  
PEEP – Pressão expiratória final positiva  
RNA – Ácido Ribonucleico  
RS – Estado do Rio Grande do Sul  
RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase - Transcriptase Reversa  
Sd – Sem Dados  
SINAN – Sistema Nacional de Agravos de Notificação  
SPH – Síndrome Pulmonar por Hantavírus  
T. ax. – Temperatura Axilar  
TGO – Aminotransferase oxalacética  
TGP – Aminotransferase pirúvica  
u – Unidade  
u/l – Unidade por Litro  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva  
VM – Ventilação mecânica  
% - percentagem  
< - Menor  
> - Maior  
°C – Graus Celsius

## RESUMO

A infecção por Hantavírus pode causar febre hemorrágica com doença renal ou doença respiratória grave. Em novembro de 1998 foi diagnosticado o primeiro caso de Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH) no Rio Grande do Sul (RS), Brasil. O objetivo deste estudo foi analisar os dados epidemiológicos, as características clínicas e a evolução dos casos de infecção por Hantavírus no RS. Foram estudados os dados dos primeiros 18 casos de SPH no RS, confirmada pela pesquisa de IgM para o vírus Sin Nombre pelo método de Ensaio Imuno Enzimático (ELISA), diagnosticados entre 01 de novembro de 1998 e 31 de dezembro de 2000. A média de idade dos pacientes foi de 39,8 anos (variando de 21 a 65 anos), 17 eram homens, 13 pacientes eram agricultores. As principais atividades de risco identificadas foram colheita e armazenamento de grãos (82,4%) e contato com roedores (76,5%). Os sintomas mais freqüentes foram febre (100%), mialgias (88,9%), dispnéia (88,9%), tosse seca (83,3%), dor abdominal (77,8%), vômitos (72,2%) e cefaléia (66,7%). Os achados mais comuns ao exame físico foram taquicardia (87,6%), hipotensão (72,2%), cianose (66,6%), agitação (55,6%) e edema periférico (38,9%). Treze pacientes (72,2%) apresentaram eventos hemorrágicos como hematúria (44,4%), hemoptise (27,7%) ou hematêmese (11,1%). Dois pacientes apresentaram insuficiência renal aguda grave. As anormalidades laboratoriais incluíram leucocitose (77,8%, média de  $16,4 \times 10^3$  por  $\text{mm}^3$ ), freqüentemente com formas jovens, aumento de hematócrito (em 61,1% dos pacientes, média de 52,4%), trombocitopenia (em 9 de 12 casos, média de  $91,4 \times 10^3$  por  $\text{mm}^3$ ) e creatinina sérica aumentada (em 13 de 15 pacientes). A radiografia de tórax, realizada em 17 pacientes, mostrou infiltrado intersticial em 94,1%, padrão alveolar em 58,8% e derrame pleural em 76,5% dos casos. Sete pacientes, todos com insuficiência respiratória grave, foram a óbito (taxa de mortalidade de 38,9%). O número médio de dias do início dos sintomas até o óbito foi 7,3 (variando de 4 a 9). Concluímos que, nos nossos casos, a Hantavirose acometeu especialmente homens, em faixa etária produtiva, e que a zona rural foi o provável local de contaminação dos pacientes. Adicionalmente, a SPH caracterizou-se por um quadro febril agudo

com queixas sistêmicas e respiratórias, podendo apresentar manifestações hemorrágicas e, infreqüentemente, insuficiência renal. Casos graves evoluíram com edema pulmonar, rapidamente progressivo. A letalidade relacionada à doença foi elevada.

## ABSTRACT

Hantavirus can cause hemorrhagic fever and renal disease or severe respiratory illness. In November 1998 the first case of Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) was identified in Rio Grande do Sul (RS), Brazil. The aim of this study was to analyze epidemiological, clinical and laboratory data and outcome of Hantavirus infection in RS, confirmed by the detection of IgM antibodies for Sin Nombre Virus using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Epidemiological and clinical findings of the first 18 HPS cases in RS, diagnosed between November 01, 1998 and December 31, 2000 were studied. The mean age of the patients was 39.8 years (range, 21 to 65); 17 were male, and 13 were farmers. The main identified risk activities were harvesting or storage of grains (82.4%) and contact with rodents (76.5%). The most common symptoms were fever (100%), myalgias (88.9%), dyspnea (88.9%), dry cough (83.3%), abdominal pain (77.8%), vomiting (72.2%) and headache (66.7%). The most common physical findings were tachycardia (87.6%), hypotension (72.2%), cyanosis (66.6%), restlessness (55.6%) and peripheral edema (38.9%). Thirteen patients (72.2%) had hemorrhagic events as hematuria (44.4%), hemoptysis (27.7%) or hematemesis (11.1%). Two patients developed severe renal insufficiency. The laboratory abnormalities included leukocytosis (in 77.8% of the patients; mean cell count  $16.4 \times 10^3$  per  $\text{mm}^3$ ), often with myeloid precursors, an increased hematocrit (in 56.0 percent of patients; mean 52.4%), thrombocytopenia (in 9 out of 12 cases; mean platelet count,  $91.4 \times 10^3$  per  $\text{mm}^3$ ), an elevated serum creatinine concentration (in 13 of 15 patients). Chest radiography, carried out in 17 patients, showed interstitial infiltrates in 94.1%, alveolar pattern in 58.8% of the patients and pleural effusion in 76.5% of the cases. Seven patients, all with severe respiratory failure, died (case fatality rate, 38.9% percent). The mean number of days

from onset of symptoms to death was 7.3 (range, 4 to 9). We concluded, in our cases, that HPS occurred mainly men, in productive age and the rural area was the probable place of patients' contamination. Additionally, HPS is characterized by a febrile illness with systemic and respiratory complaints, can exhibit hemorrhagic disturbances and, uncommonly, renal failure. Rapidly progressive, pulmonary edema occurred in severe disease. The case fatality rate of the disease was high.



## 1. INTRODUÇÃO

Hantavirose é uma doença febril aguda causada por vírus do gênero Hantavírus, família Bunyaviridae. A apresentação clínica da doença varia desde enfermidade leve com sintomas inespecíficos até síndromes graves e bem características como a Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH) e a Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) (OPS,1999; Gligic *et al.*,1992; Hinrichsen *et al.*, 1996; Iversson *et al.*,1994; Khan *et al.*,1996a; Khan *et al.*,1996b; Partanen *et al.*,1990).

Antes da identificação do agente etiológico as doenças febris agudas com comprometimento renal e manifestações hemorrágicas receberam diferentes denominações na Europa e na Ásia. Entre elas destacam-se a Febre Hemorrágica Epidêmica, a Febre da Manchuria, a Nefropatia Epidêmica, a Nefrite Hemorrágica, a Febre Hemorrágica Coreana e a Febre Songo (Baró *et al.*, 1999). A Febre Songo vitimou milhares de pessoas na China e Rússia, no início do século XX. Anualmente são notificados no mundo cerca de 200.000 casos de febres hemorrágicas causadas pelo grupo dos Hantavírus (Iversson *et al.*, 1994), com uma letalidade variável de 0,2 a 15,0% (Parisi *et al.*,1996). Atualmente todos estes quadros clínicos estão englobados na denominação de FHSR (Baró *et al.*,1999) e ocorrem especialmente na Europa e na Ásia.

Pouco se conhecia sobre a ocorrência de doença humana por Hantavírus nas Américas até 1993. Naquele ano um surto de doença febril aguda com insuficiência respiratória e alta letalidade acometeu moradores da região de "Four Corners" nos Estados Unidos da América (EUA). A investigação epidemiológica deste surto identificou uma nova espécie de Hantavírus denominada Vírus Sin Nombre e a doença ficou conhecida como SPH (Khan *et al.*,1996; Levis *et al.*,1998; OPS, 1999; Nichol *et al.*, 1993).

Antes deste primeiro surto apenas inquéritos sorológicos demonstravam a presença de Hantavírus nas Américas. LeDuc *et al.* (1986) realizaram estudo sorológico

multicêntrico de populações de roedores urbanos encontrando 56% de amostras positivas na cidade de Belém, 14% em São Paulo e 6% em Recife/Olinda, no Brasil, 11% em Buenos Aires, Argentina, 64% em Baltimore, 12% na Philadelphia e 8% em Hudson, nos Estados Unidos. Torres-Martinez *et al.* (1995) em estudo retrospectivo utilizando roedores estocados nos museus de ciências do Texas, Novo México e Louisiana identificaram amostras positivas para Vírus Sin Nombre coletadas em 1983 e 1985. Weissenbacher *et al.* (1990) demonstraram a presença de anticorpos para os Vírus Hantaan, Seoul e Prospect Hill em roedores silvestres, de zona urbana e de laboratório, na Argentina. Inquéritos sorológicos em humanos identificaram a presença de anticorpos em várias populações.

No Brasil, foi realizado inquérito sorológico no período de 1986 a 1990 em populações dos Estados do Paraná e São Paulo. Os autores encontraram evidências de infecção por Hantavírus em moradores de Paranaguá, do Vale da Ribeira e em pacientes internados com diagnóstico de Leptospirose no Hospital Emílio Ribas e residentes na região metropolitana de São Paulo (Iversson *et al.*, 1990 e 1994).

Mascaranha-Batista *et al.* (1998) realizaram pesquisa de anticorpos em escolares de 5 a 17 anos, na cidade de Salvador, Bahia, no período de 01 a 15 de dezembro de 1994. Estes autores encontraram uma soropositividade de 23,2% (50 de 379 escolares examinados) para anticorpos do vírus Hantaan. Entretanto, todos os escolares foram negativos para o vírus Sin Nombre.

### **1.1. O vírus**

A análise filogenética identificou três linhagens de Hantavírus que determinam doença humana (OPS, 1999; Hinrichsen *et al.*, 1996). Todos os vírus que causam a SPH pertencem à linhagem do Novo Mundo (OPS, 1999; Ksiazek *et al.*, 1997) e os que causam a FHSR pertencem a uma linhagem do Velho Mundo. Integram a família *Bunyaviridae* outros quatro gêneros além do Hantavírus, totalizando mais de 300 vírus, na sua maioria arbovírus. A exceção do grupo é justamente o gênero Hantavírus que não possui vetor artrópode (Young *et al.*, 1998).

Nos roedores (Figura 1) o vírus é excretado na saliva, nas fezes e na urina (OPS, 1999). Os Humanos se infectam principalmente através da inalação de urina aerossolizada destes roedores, ao executarem atividades em ambiente infestado por estes pequenos animais (Iversson *et al.*, 1990 e 1994; Hinrichsen *et al.*, 1996; OPS, 1999). O protótipo deste grupo e agente etiológico da FHSR é o Hantaan isolado em 1976, por Lee e Lee de roedores silvestres, capturados ao sul da Coréia próximo ao rio Hantaan (Lee *et al.*, 1981).



**Figura 1** – *Peromyscus maniculatus*, roedor reservatório do Vírus Sin Nombre.

Os Hantavírus são vírus RNA, com morfologia esférica ou oval com diâmetro entre 70 a 120 nm. São compostos de três segmentos distintos: um longo (L) que codifica uma polimerase vírica, um médio (M) que codifica as glicoproteínas G1 e G2 e um pequeno (S), que codifica a proteína N do nucleocapsídeo (OPS, 1999, Hjelle *et al.*, 1996; Schmaljohn e Hjelle, 1997). Estes vírus são lábeis no meio ambiente, sensíveis aos desinfetantes comuns e de difícil cultivo *in vitro* (Baró *et al.*, 1999). Eles são mantidos na natureza em espécies de roedores específicas para cada vírus (OPS, 1999), o que permite a inferência da coevolução das espécies viral e hospedeira (Hughes e Friedman, 2000). Todos os vírus que causam a SPH, isolados

até o momento, têm como reservatório roedores da subfamília Sigmodontinae. Os que causam a FHSR têm como reservatório a subfamília Murinae.

Várias espécies estão incluídas no gênero Hantavírus: Seoul, Puumala, Prospect Hill, Sin Nombre, New York, Black Creek Canal, Bayou, Laguna Negra e Andes. A tabela 1 mostra as espécies identificadas, seus reservatórios originais, a distribuição geográfica dos hospedeiros, as enfermidades humanas e o isolamento viral (OPS, 1999).

**Tabela 1 – Distribuição geográfica, reservatório e doenças causadas pelos Vírus do Gênero *Hantavirus*, Família *Bunyaviridae*.**

Vírus	Abreviatura	Reservatório original	Localização geográfica	Distribuição geográfica do roedor hospede	Doença humana	Isolamento em cultivo celular
<b>Vírus que infecta a subfamília Murinae</b>						
Hantaan	HTN	Apodemus agrarius	Coréia	Ásia, Europa	FHSR <sup>b</sup>	Sim
Seoul	SEO	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>R. rattus</i>	Coréia	Ásia, Europa, América	FHSR	Sim
Dobrava-Belgrade	DOB	Apodemus flavicollis	Eslovenia	Europa, Oriente Médio	FHSR	Sim
Thai-749	THAI	Bandicota indica	Tailândia	Ásia	Desconhecida	Sim
<b>Vírus que infecta a subfamília Arvicolinae</b>						
Puumala	PUU	Clethrionomys glareolus	Finlândia	Europa, Ásia	FHSR	Sim
Prospect Hill	PH	Microtus pennsylvanicus	Maryland	América do Norte	Desconhecida	Sim
Tula	TUL	Microtus arvalis	Rússia	Europa	Desconhecida	Sim
Khabarovsk	KBR	Microtus fortis	Rússia	Ásia	Desconhecida	Sim
Topografov	TOP	Lemmus sibiricus	Sibéria	Rússia, Ásia, América do Norte	Desconhecida	Sim
Isla Vista	ISLA	Microtus californicus	Califórnia	América do Norte	Desconhecida	Não
<b>Vírus que infecta a subfamília Sigmodontinae</b>						
Sin Nombre	SN	Peromyscus maniculatus	Novo México	América do Norte	SPH <sup>c</sup>	Sim
New York	NY	Peromyscus leucopus	Nova Iorque	América do Norte	SPH	Sim
Black Creek Canal	BCC	Sigmodon hispidus	Flórida	América	SPH	Sim
Bayou	BAY	Oryzomys palustris	Louisiana	Sudeste dos Estados Unidos	SPH	Sim
Caño Delgadito	CANO	Sigmodon alstoni	Venezuela	América do Sul	Desconhecida	Sim
Río Mamore	RM	Oligoryzomys microtis	Bolívia	América do Sul	Desconhecida	Sim
Laguna Negra	CHP	Calomys laucha	Paraguai	América do Sul	SPH	Sim
Muleshoe	MULE	Sigmodon hispidus	Texas	América do Norte	Desconhecida	Não
El Moro Cavan	ELMC	Reithrodontomys megalotis	Califórnia	América do Norte	Desconhecida	Não
Río Segundo	RIOS	Reithrodontomys mexicanus	Costa Rica	México, América Central	Desconhecida	Não
Andes	AND	Oligoryzomys longicaudatus	Argentina	América do Sul	SPH	Sim
<b>Vírus que infecta Insectívoros</b>						
Thottapalayam	TPM	Suncus murinus	Índia	Ásia	Desconhecida	Sim

<sup>a</sup> Distribuição aproximada, muitas espécies de roedores se concentram em focos, no entanto outras podem ter distribuições amplas.

<sup>b</sup> FHSR = febre hemorrágica com síndrome renal.

<sup>c</sup> SPH = síndrome pulmonar por hantavírus.

No Brasil, três outros vírus foram identificados como agentes da SPH: Jiquitiba, Araraquara e Castelo dos Sonhos. Os seus reservatórios estão sendo pesquisados e a distribuição geográfica investigada (Johnson *et al.*, 1999).

## 1.2. Epidemiologia da Hantavirose

Lee (1988) descreveu três padrões epidemiológicos para a FHSR, considerando o tipo de reservatório e o local de ocorrência, que são: 1) Tipo rural: reservatório são roedores e outros mamíferos silvestres; população de risco são trabalhadores residentes em área rural e campistas; 2) Tipo urbano: reservatórios são ratos domésticos e a população de risco são os moradores das grandes cidades; e 3) Surtos em laboratórios: reservatórios são os próprios roedores utilizados para pesquisas e a população de risco são os pesquisadores. O contágio por mordedura de ratos de laboratório foi descrito por Barcan *et al.* (1997). Pelo menos 34 surtos epidêmicos foram relatados nestes profissionais (Lee, 1988). São consideradas ainda fontes para contaminação humana o sangue e a urina de pacientes até o 8º dia da doença, assim como alimentos e utensílios de cozinha expostos a roedores infectados (Tchoulamjan, 1997).

Somente roedores silvestres são considerados reservatório de Hantavírus que causam a SPH. A água e os alimentos contaminados com fezes, urina ou saliva de roedores infectados podem ser fontes de contaminação humana (Avarena, 1997). A transmissão pessoa a pessoa foi descrita por Padula *et al.* (1998) para a SPH pelo vírus Andes, em surto que envolveu 45 pessoas na Argentina. Este tipo de transmissão não foi identificada nos demais países que notificam a SPH (Castillo *et al.*, 2000, Vitek *et al.*, 1996, Nunes–Araújo *et al.*, 1999). O risco da transmissão vertical ainda é desconhecido. Pai *et al.* (1999) não detectaram infecção ou presença de anticorpos maternos em uma criança com poucas semanas de vida, cuja mãe havia morrido de Hantavirose pelo vírus Sin Nombre. Howard *et al.* (1999) ao revisarem cinco casos de gestantes infectadas pelo vírus Sin Nombre verificaram que não houve transmissão vertical em nenhuma das crianças. Pini *et al.* (1998) investigaram um lactente com 15 meses de vida cuja mãe havia morrido de

Hantavirose há 8 meses. Esta criança tinha sido amamentada pela mãe, não apresentou clínica de Hantavirose e aos 18 meses de vida possuía altos títulos de anticorpos IgG para o vírus Sin Nombre.

Os primeiros casos da SPH descritos no Continente Americano ocorreram no sudoeste dos Estados Unidos (EUA) em 1993 (Cantoni *et al.*, 1997; Foucar *et al.*, 1994; Hinrichsen *et al.*, 1996; Sinnott *et al.*, 1993; Khan *et al.*, 1996a e 1996b; OPS, 1999). A análise de amostras de soro estocadas, porém, demonstraram a presença de anticorpos específicos em paciente que foi a óbito em 1975 por doença pulmonar aguda (Baró *et al.*, 1999). Frampton *et al.* (1995) relataram um possível caso de SPH ocorrido em 1959 em um paciente proveniente do Colorado e hospitalizado em Utah.

Após o surto epidêmico de 1993 nos EUA, Abbott *et al.* (1999) monitorizaram a população de roedores no Arizona, concluindo, após 35 meses de observações, que as espécies reservatório mais prevalentes são o *Peromyscus berlei* e *P. truei*.

A associação entre a ocorrência da hantavirose humana e as variações na densidade de roedores foi avaliada pelos mesmos autores. Fatores como alterações climáticas interferindo numa maior disponibilidade de alimentos e conseqüente aumento na população destes animais foi considerada importante naquela ocasião. O fenômeno El Niño, que precedeu o surto de 1993, pode ter sido um fator importante no aumento da oferta de alimentos já que propiciou maior desenvolvimento da vegetação nativa na região (Parmenter *et al.*, 1999). Um novo surto de infecção por Hantavírus foi identificado nos anos de 1998 e 1999 na região de Four Corners e no sul da Califórnia (EUA) associado ao fenômeno el Niño (Hjelle e Glass, 2000).

Khan *et al.* (1996b) revisaram os primeiros cem casos de SPH, incluindo vinte e quatro com diagnóstico retrospectivo, descritos nos EUA. Os autores encontraram os seguintes dados: 54% eram homens, a média de idade foi de 34,9 anos e oito pacientes tinham idade entre 11 e 16 anos. Quarenta e oito de sessenta e nove pacientes, quando indagados, referiram exposição a roedores e/ou a suas excretas em ambiente domiciliar ou peri-domiciliar.

Outro estudo de caso controle de 17 pacientes mostrou que atividades rurais como pastoreio, limpeza de paiol, manuseio e armazenamento de grãos foram de risco para a SPH. Os autores concluíram ainda que o número de roedores nas casas dos pacientes era maior que no domicílio dos controles (Zeitz *et al.*, 1995).

Os EUA notificaram 270 casos de SPH até setembro de 2000, a maioria causada pelo vírus Sin Nombre (Mertz e Vial, 2000). Outros países americanos como Canadá, Chile, Panamá, Paraguai, Uruguai, Venezuela, Argentina têm notificado casos (Iversson *et al.*, 1994; Levis *et al.*, 1997 e 1998). O Chile notificou até junho de 2000 119 casos de SPH (Galeno *et al.*, 2000). A Argentina é o país da América Latina que mais tem notificado casos de Hantavirose, até setembro de 1999 já eram 191 pacientes. Nesta mesma data o Uruguai registrava 15 casos, o Paraguai 34 casos, enquanto que a Venezuela apenas um.

Parisi *et al.*, (1996) investigaram retrospectivamente a infecção por Hantavírus em 1.028 pacientes notificados de 1987 a 1994 como febre Hemorrágica Argentina, mas sem comprovação virológica. Neste grupo de pacientes foram encontrados 13 soros com anticorpos IgM para Hantavírus. Destes treze pacientes positivos, quatro apresentaram características clínicas da SPH e nove da FHSR. Pini *et al.*, (1998) descreveram os primeiros casos de infecção por Hantavírus em crianças na Argentina. Foram cinco casos com idade entre 5 e 11 anos. Nas três crianças que foram a óbito não se detectou a presença de anticorpos IgG específicos para Hantavírus.

No período de 1991 a 1996 na Argentina foram notificados 83 pacientes com SPH, 74% eram homens, com média de idade de 34 anos. Trinta e três (39%) dos pacientes realizavam atividades rurais. Todos eram procedentes de três regiões: norte, central e andina (Yadon, 1998).

Numa série chilena recente que descreve 21 casos de SPH, sendo 18 do sexo masculino, a atividade rural foi considerada fator de risco para a doença em 95% dos pacientes (Castillo *et al.*, 2001).

No grupo de 23 pacientes residentes na região do Chaco Paraguayo que apresentaram SPH, no período de julho de 1995 a janeiro de 1996, a investigação ecológica nesta região identificou o *Calomys laucha* como o provável hospedeiro primário. O Hantavírus Laguna Negra foi posteriormente isolado deste hospedeiro presuntivo primário (Johnson *et al.*, 1999).

O Panamá descreveu os primeiros casos de SPH em 2000. Até março daquele ano 12 casos haviam sido notificados. A análise genética destes vírus permitiu a caracterização de um novo Hantavírus, denominado Choclo vírus que tem como reservatório identificado o *Oligoryzomys fulvescens* (Vincente *et al.*, 2001).

Em novembro de 1993 foram identificados os primeiros casos Brasileiros, na cidade de Jucituba, Estado de São Paulo (Silva *et al.*, 1997). Até dezembro de 2000 foram notificados 102 casos da doença em dez Estados do Brasil: Pará dois casos, Maranhão um, Bahia dois, Minas Gerais catorze, São Paulo vinte e um, Paraná trinta e um, Santa Catarina oito, Rio Grande do Sul dezoito, Mato Grosso cinco e Goiás um caso. Os homens constituíram 80% destes casos. A atividade agrícola em zona rural foi considerada de risco e referida por 60% destes doentes (FUNASA, 2002). Merecem destaque os dados referentes à casuística de hantavirose no Estado de Santa Catarina, por apresentar letalidade zero e incluir casos pediátricos. No Paraná foi identificado um surto em madeiros de áreas de reflorestamento no ano de 2000 (FUNASA, 2002).

### **1.3. Fisiopatogenia da Hantavirose**

O vírus penetra pela via respiratória, infecta inicialmente as células da mucosa respiratória, passando após para a corrente sanguínea. Com a disseminação são infectadas células endoteliais dos vasos sanguíneos, macrófagos e plaquetas (Galeno *et al.*, 2000).

Os achados histopatológicos em 44 pacientes, que foram a óbito por SPH nos EUA, foram estudados por Zaki *et al.* (1995). Na maioria dos casos a histopatologia pulmonar demonstrava a presença de infiltrado inflamatório intersticial,

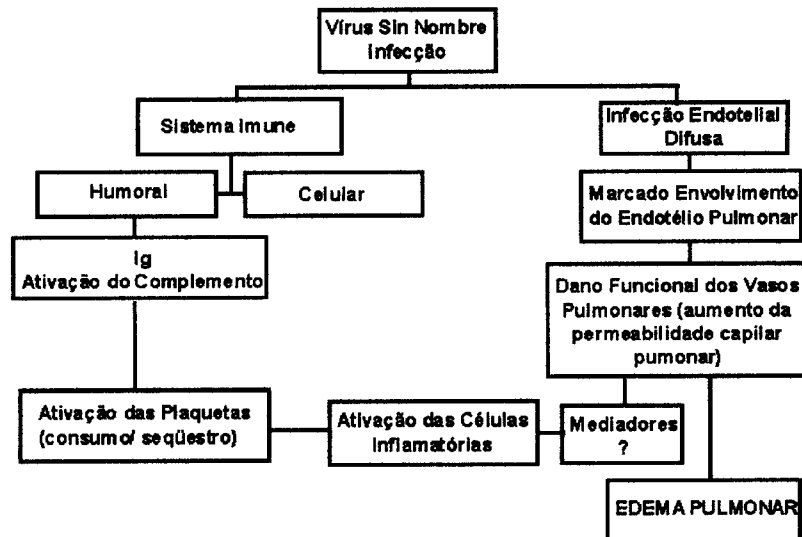


predominantemente mononuclear e com células semelhantes a imunoblastos, edema e membrana hialina focal. Alguns pacientes apresentavam ainda dano alveolar difuso. Congestão vascular generalizada foi um achado muito freqüente, enquanto que hemorragias microscópicas foram muito raras.

Nos pacientes que foram a óbito com um tempo maior de doença foram descritos outros achados histopatológicos como a presença de reação inflamatória purulenta com grande quantidade de neutrófilos, hemáceas e fibrina determinando fragmentação celular e destruição dos septos alveolares. A reação de imunohistoquímica demonstrou a presença de antígeno viral nas células endoteliais da microcirculação pulmonar de forma extensa e difusa, em células dendríticas, foliculares, macrófagos e linfócitos. Em vários órgãos e tecidos a pesquisa do antígeno viral mostrou-se positiva, tais como, coração, pâncreas, intestino, baço, fígado, rim, glândulas supra renais, cérebro, músculo esquelético e tecido adiposo (Zaki *et al.*, 1995). Pensiero *et al.* (1992) definiram que a infecção das células endoteliais pelo vírus Hantaan induz a uma inflamação vascular aguda.

Sabe-se que os Hantavírus identificados nas Américas utilizam-se de beta 3 integrinas como receptores para infectar as células. Esta infecção desencadeia reação imunológica especialmente a nível da microcirculação pulmonar (Gavriloskaya *et al.*, 1998). Este comprometimento vascular difuso determina aumento da permeabilidade do capilar pulmonar e seria um dos principais mecanismos da gênese do edema pulmonar. A plaquetopenia encontrada nestes pacientes é, provavelmente, determinada pelo consumo periférico e mediada pela resposta imune humoral (Zaki *et al.*, 1995). A representação esquemática deste mecanismo fisiopatogênico está expressa na figura 2. Paakkala *et al.* (2000) estudando a ativação do complemento e a evolução clínica de 25 pacientes internados com nefropatia epidêmica, concluíram que a ativação do complemento foi freqüente (23 de 25 pacientes) e esteve associada a uma evolução mais grave da doença. Estudo sobre o efeito do fator de necrose tumoral alfa na infecção pelo vírus Sin Nombre, sugeriu que sua participação na gênese do edema pulmonar não é importante (Khaiboullina *et al.*, 2000). É muito provável que o principal mecanismo

fisiopatogênico nas duas grandes síndromes seja o comprometimento do sistema imune pelo vírus. Também é possível supor que a FHSR e a SPH são formas de apresentação clínica de uma mesma doença, cujo espectro de variação depende do tipo de Hantavírus envolvido na infecção e da resposta imune do paciente.



**Figura 2 -** Possível mecanismo fisiopatogênico do edema pulmonar na Síndrome Pulmonar por Hantavírus (Modificado de Zaki *et al.*, 1995).

Na FHSR o aumento da permeabilidade capilar é semelhante, porém o foco é o retroperitônio e o órgão alvo o rim. Contudo, não é descrita a presença de uma concentração de antígeno viral tão grande neste órgão como aquela vista no pulmão dos pacientes com SPH. Na SPH o foco é o tórax e o órgão alvo o pulmão. Nas duas síndromes há comprometimento do sistema cardiovascular com baixo rendimento cardíaco e alta resistência vascular periférica.

Nas infecções pelos vírus Bayou e Black Creek Canal, especialmente, foi encontrado aumento da creatinina sérica e albuminúria, mas mesmo nos casos muito graves não houve extravasamento de líquido para o espaço retroperitoneal (Peters *et*

*al.*, 1999). Por sua vez a FHSR em raras ocasiões pode cursar com edema pulmonar (Clement *et al.*, 1994).

A semelhança deste mecanismo fisiopatogênico com aquele das vasculites sistêmicas levou pesquisadores a procurar no grupo dos Hantavírus o agente etiológico destas doenças. Hierl *et al.* (1996) detectaram a presença de anticorpos contra Hantavírus em 15% dos 26 pacientes com Granulomatose de Wegener ou Arterite de Células Gigantes. Gerke *et al.* (2000) não encontraram anticorpos para Vírus Hantaan ou Puumala em 191 pacientes com vasculites sistêmicas (Artrite Reumatóide, Granulomatose de Wegener, Poliangeíte, Arterite de Células Gigantes e Síndrome de Churg-Strauss). Ainda não está definido se os Hantavírus podem induzir infecção vascular crônica; pesquisas futuras poderão esclarecer esta questão.

Terajima *et al.* (1999) demonstram que os pacientes com SPH por vírus Sin Nombre, têm altos níveis plasmáticos de RNA viral durante a fase aguda da doença até o surgimento do edema pulmonar. Estes autores observaram também uma tendência a má evolução nos que tinham níveis mais altos de RNA viral em relação aos demais.

O período de incubação da Hantavirose varia de duas a seis semanas. Não se conhece a proteção ou a duração da imunidade conferida pela infecção prévia (OPS 1999). Young *et al.* (2000) ao revisarem 11 casos de pacientes que tiveram exposição única e bem definida a roedores, encontraram um período de incubação de 9 a 33 dias.

#### **1.4. Achados Clínicos e Laboratoriais**

A SPH determina comprometimento pulmonar difuso com edema intersticial e alveolar, derrame pleural e, nos casos graves, rápida progressão para insuficiência respiratória com alta letalidade (Ketai *et al.*, 1994; Zaki *et al.*, 1995). Acompanham sinais inespecíficos de doença viral como febre, mialgias, artralgias, náuseas, vômitos, dor abdominal e tosse seca (Iversson *et al.*, 1990 e 1994; Gilson *et al.*, 1994;

Ketai *et al.*, 1994; Khan *et al.*, 1996a e 1996b; Hallin *et al.*, 1996; Zaki *et al.*, 1995). Achados laboratoriais como hemoconcentração, leucocitose, plaquetopenia, acidose láctica, hipoalbuminemia são descritos com muita frequência (Hallin *et al.*, 1996; Khan *et al.*, 1996a e 1996 b; Hallin *et al.*, 1996; Zaki *et al.*, 1995).

A apresentação clínica dos pacientes com SPH tem um padrão descrito inicialmente nos casos ocorridos nos EUA, porém a medida que o número de casos aumenta, novos aspectos são observados. Diversidades populacionais, e/ou de cepas virais podem estar implicadas na variação de formas clínicas apresentadas pelos pacientes. Duchin *et al.* (1994) analisou 17 casos de SPH diagnosticados no início do surto epidêmico, que ocorreu em maio de 1993 nos EUA. Os pródromos mais comuns foram: mialgias e febre (100%), tosse, dispnéia e algum sintoma gastrointestinal como náuseas e vômitos (76%). Os achados clínicos e laboratoriais mais encontrados foram tosse seca, taquipnéia, hipotensão, hematócrito elevado, plaquetopenia, leucocitose com presença de formas jovens e linfócitos atípicos. O tempo parcial de tromboplastina e a desidrogenase láctica(LDH) sérica estavam elevados. O radiograma de tórax mostrou inicialmente um infiltrado intersticial associado ou não a comprometimento alveolar, em 65% dos casos. A saturação de oxigênio estava abaixo de 90% em 92% dos casos já na admissão hospitalar. Sintomas pouco frequentes foram dor torácica (18%) e dor abdominal (24%). Nestes pacientes não ocorreram fenômenos hemorrágicos a exceção de hematúria microscópica. Outras alterações laboratoriais observadas foram diminuição da albumina sérica e aumento das transaminases e da creatinina (até 2,5 mg%).

Nos 44 casos fatais de SPH ocorridos nos EUA descritos por Zaki *et al.* (1995), 26 pacientes eram homens e 18 eram mulheres, com média de idade de 33,5 anos (14 a 68 anos). A exposição a roedores pode ser documentada em 23 de 42 casos. Os pacientes tinham em média 3 dias de doença quando do primeiro atendimento. O óbito ocorreu em média no 4º dia de evolução (2 a 20 dias) na maioria dos casos. Tiveram febre 98% dos pacientes, mialgias 57%, tosse 31%, cefaléia 24%, e dor abdominal ou torácica 7% dos casos. O hematócrito estava elevado em 40 de 42 casos (95%), havia leucocitose com desvio para esquerda em

29 de 38 casos, com média de 20.900 leucócitos (3.100 a 71.900 cels/mm<sup>3</sup>). As plaquetas estavam baixas em 100% dos casos e abaixo de 50.000 em 54%. Houve proteinúria em 13 de 28 casos pesquisados e a creatinina se elevou em 21 de 38 casos. Apesar do tempo de protrombina estar prolongado, os sangramentos foram raros. O radiograma de tórax estava disponível em 21 casos da série, sendo que em seis casos foi observado infiltrado intersticial difuso bilateral com derrame pleural. Todos os pacientes estavam hipoxêmicos, sendo a média da PaO<sub>2</sub> de 52 mmHg (42 a 70 mmHg).

Na série de 23 pacientes residentes no Chaco Paraguaio descrita por Williams *et al.*, (1997) 16 são homens e sete são mulheres, com média de idade de 30 anos (mínima de 20 e máxima de 47 anos). A letalidade nesta série foi de 8,7%. Os achados clínicos mais comuns foram: febre 96%, mialgias 74%, tosse 61%, hipotensão 60,8%, anorexia 52%, náuseas ou vômitos 39% e cefaléia 30%. A leucocitose foi evidente em 65% dos casos (n=23) e destes 12 (80%) apresentavam desvio para esquerda. O hematócrito foi igual ou superior a 50% em 25% dos pacientes (n=16). Sete de dez casos tinham trombocitopenia.

Lázaro *et al.* (2000) descreveram a apresentação clínica de 25 casos de SPH pelo vírus Andes, adquirido na zona sul (Andina) da Argentina, no período de 1993 a 1994. Os pacientes consultaram em média com 2,8 dias de doença. A letalidade foi de 55,5%. Todos os pacientes tiveram febre, 72% tiveram cefaléia, 64% tosse e indisposição, 20% dor abdominal, 63% taquicardia, 58% taquipnéia, 50% hipotensão, 42% hiperemia conjuntival, 32% rubor facial, 4% hematúria macroscópica e 12% petéquias. Outros sinais de sangramentos como hematêmese e equimoses também foram observados. Os exames laboratoriais demonstraram hemoconcentração em 33% dos casos, aminotransferases elevadas em 95% dos pacientes, sódio baixo em 76%, LDH elevada em 100% dos casos investigados (n=18) e creatinina e/ou uréia alterada em 44% casos. O padrão radiológico mais freqüente foi de infiltrado intersticial difuso bilateral, detectado em 60% dos casos. Alguns aspectos anátomopatológicos observados em cinco pacientes foram salientados pelos autores. Pulmão: em todos os casos havia edema alveolar de leve a severo, membrana

hialina, congestão capilar e derrame pleural. Ascite esteve presente em 100% dos casos (5 de 5). Nos rins em 2 dos 3 casos havia extensa necrose tubular medular, dilatação dos túbulos contornados distais, cilindros granulados, hemorragias e infiltrados linfoblásticos. No coração foi observado edema intersticial (entre as fibras miocárdicas), micro-hemorragias múltiplas, infiltrado difuso de linfócitos e histiócitos em 2 de 3 casos e derrame pericárdico em 5 dos 5 casos. No fígado foram descritas infiltração gordurosa, vacuolização dos hepatócitos centrilobulares de leve a extensa. Comparando seus achados com os da literatura, para infecções pelo vírus Sin Nombre, os autores chamam a atenção para um maior comprometimento renal (com necessidade de hemodiálise em dois pacientes), a presença de hemorragias e a maior ocorrência de casos os pediátricos.

Castillo *et al.* (2001) descreveram vinte e um casos de SPH, causados pelo vírus Andes e atendidos no Hospital de Tenuco, Chile, até 2000. Dezoito pacientes eram homens e 3 eram mulheres. Na fase prodrômica 100% tiveram febre e mialgias. Dez dos 21 pacientes queixaram-se de náuseas, vômitos e dor abdominal e 15 (44%) tiveram sangramentos como hematêmese, hemoptise e hematúria. Alguns achados laboratoriais foram muito freqüentes: hematócrito acima de 48% e plaquetopenia em 100% dos casos, leucocitose em 95% dos pacientes. A creatinina sérica estava elevada em 54% e o sódio baixo em 81% dos casos.

Baró *et al.* (1999) compararam os aspectos clínicos dos casos de Hantavirose descritos no Chile e na Argentina, causados pelo vírus Andes, com os daqueles causados pelo Vírus Sin Nombre nos EUA. Os autores observaram uma maior frequência de comprometimento renal e manifestações hemorrágicas, um maior número de casos leves com pouco comprometimento pulmonar e de casos pediátricos, nas infecções pelo vírus Andes. Estas alterações são consideradas raras para o vírus Sin Nombre. No serviço deste autor e em Coyhaique, não apresentaram comprometimento pulmonar 2 de 11 e 2 de 15 casos, respectivamente. Pneumonia leve foi descrita em um outro paciente do primeiro grupo.

Zavasky *et al.* (1999) descreveram dois casos de pacientes com infecção pelo Vírus Sin Nombre, que não apresentaram edema pulmonar ou complicações

cardíacas, questionando se estes seriam casos atípicos ou somente um espectro de apresentação da doença ainda pouco conhecido.

### **1.5. Achados na Radiografia de Tórax**

Ketai *et al.* (1994) descreveram os achados radiológicos em 16 pacientes com SPH, diagnosticada no período de abril a outubro de 1993 nos EUA. Os pacientes tinham idade entre 12 e 63 anos e não apresentavam história de cardiopatia prévia. O achado mais freqüente foi o edema intersticial (14 dos 16 casos, 88%). Onze pacientes (69%) desenvolveram comprometimento alveolar bilateral difuso em até 48 horas de observação. Onze pacientes tiveram derrame pleural, sendo o derrame bilateral em três deles.

Na outra série de 17 pacientes dos EUA com SPH, descrita por Duchin *et al.* (1994), o radiograma de tórax mostrou inicialmente um infiltrado intersticial, associado ou não a comprometimento alveolar, em 65% dos casos. Dezesesseis destes pacientes (94%) apresentaram rápida progressão para envolvimento bilateral difuso tanto alveolar como intersticial e em quatro, foi observado derrame pleural.

Na série chilena de Castillo *et al.* (2001) com 21 casos de SPH, o radiograma de tórax mostrou infiltrado intersticial e linhas B de Kerley em todos os casos. Derrame pleural ou consolidação alveolar não foram descritos nestes pacientes. Um paciente desenvolveu hemotórax espontâneo

Os exames radiológicos de 22 pacientes, residentes no Chaco Paraguai, descritos por Williams *et al.* (1997) mostraram: infiltrado intersticial em 100%, derrame pleural em 10 casos (43%) e outras evidências de edema pulmonar em sete pacientes (30%).

## **1.6. Fases das Síndromes Clínicas**

A FHSR caracteriza-se por febre, mialgias, cefaléia, dor abdominal, náuseas, vômitos, fenômenos hemorrágicos e insuficiência renal (Gligic *et al.*, 1992; Kim *et al.*, 1990; Hinrichsen *et al.*, 1996; Iversson *et al.*, 1994; Khan *et al.*, 1996b; Paternen *et al.*, 1990). O quadro clínico clássico demonstra um comprometimento sistêmico e pode ser dividido em cinco fases evolutivas. 1ª. Febril: febre, mialgias, dor abdominal e nos flancos, confusão mental, e pequenos fenômenos hemorrágicos cutâneos. 2ª. Hipotensiva: hipotensão, choque grandes hemorragias, risco de óbito. 3ª. Oligúrica: oligúria ou anúria, aumento da uréia e da creatinina séricas, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e risco de óbito. 4ª. Diurética: melhora da pressão arterial, poliúria, duração de duas a três semanas de doença. 5ª. Convalescença: anemia e cansaço. A letalidade da FRSR varia de 1 a 15% (Informativo Adolfo Lutz, 1999).

A semelhança da FHSR o quadro clínico da SPH também foi subdividido em fases evolutivas conforme o aparecimento dos sintomas e sinais. 1ª. Fase: febril prodrômica: mialgias, cefaléia, calafrios, dor abdominal, vômitos e diarreia. 2ª. Fase: persistência da febre, tosse improdutiva, hipotensão, choque, edema pulmonar de rápida progressão e falência miocárdica. Alterações laboratoriais como hemoconcentração, plaquetopenia e radiograma de tórax com linhas B de Kerley estão presentes. 3ª Fase: diurese espontânea queda da temperatura, reabsorção do edema e resolução do choque. 4ª Fase Convalescença: de duração variável, podendo se estender até 60 dias, dependendo do grau de comprometimento sistêmico nas fases iniciais da doença (Informativo Adolfo Lutz, 1999).

## **1.7. Diagnóstico Específico e Diagnóstico Diferencial**

Os métodos laboratoriais disponíveis para confirmação do diagnóstico de Hantavirose são:

1. Pesquisa de anticorpos específicos: os anticorpos da classe IgM e IgG já podem ser encontrados no soro dos pacientes na primeira semana de doença na SPH.



A IgM será detectada durante algumas semanas e a IgG por vários meses, (Bostik *et al.*, 2000; Gligic *et al.*, 1992; Hinrichsen *et al.*, 1996).

2. Reação de imunohistoquímica: partículas virais são reveladas pela técnica de imunohistoquímica em amostras de tecido pulmonar, renal e cardíaco entre outros (Zaki *et al.*, 1995). Este método fica reservado para diagnóstico retrospectivo em casos de óbito, já que não está indicada a realização de biópsia de órgãos.

3. Técnica da Reação em Cadeia da Polimerase – Transcriptase Reversa (RT-PCR): é de valia na identificação da cepa viral.

4. Isolamento viral: não é utilizado na prática diária para diagnóstico de casos, mas apenas em laboratórios de pesquisa que possuam nível de segurança adequado para realizar o procedimento.

O diagnóstico diferencial deverá considerar doenças endêmicas na região de onde provém o paciente e que tenham achados clínicos semelhantes aos da SPH ou FHSR. No nosso meio devem ser consideradas: a Leptospirose com comprometimento pulmonar (Iversson *et al.*, 1994; Santos, 1994); a Febre Dengue grave, com choque, plaquetopenia, hemoconcentração e comprometimento pulmonar; as septicemias bacterianas e as pneumonias comunitárias graves. (Ketani *et al.*, 1998) Também devem entrar na lista do diagnóstico diferencial as Vasculites Sistêmicas, especialmente quando determinam edema pulmonar (Hiert *et al.*, 1996; Gerke *et al.*, 2000) e outras Febres Hemorrágicas sem etiologia definida. Nos EUA a peste bubônica na sua forma pneumônica tem sido um diagnóstico diferencial importante em algumas áreas onde esta doença ainda é endêmica (OPS, 1999).

## **1.8. Tratamento**

Até o presente momento a maioria dos pacientes com síndrome pulmonar por Hantavírus evoluem rapidamente para edema pulmonar e choque. A terapêutica de suporte torna-se importante nestes doentes sendo prudente observá-los internados em hospitais que disponham de unidades de tratamento intensivo (Simpson, 1998).

A hidratação dos pacientes com Hantavirose deve ser muito criteriosa e monitorizada com dados da pressão venosa central ou da pressão da artéria pulmonar. Evita-se assim a sobrecarga hídrica, fator agravante no risco de edema agudo de pulmão. O emprego de drogas vasoativas está indicado sempre que houver hipotensão severa ou choque (Simpson, 1998).

Nos casos de comprometimento pulmonar progressivo a oximetria contínua facilita a monitorização dos pacientes e a gasometria arterial com a presença de hipoxemia orienta a necessidade de oxigenoterapia e a indicação de ventilação mecânica.

O uso de Corticosteróides ainda é controverso. Um argumento a favor é a teoria imunológica da fisiopatogenia do edema pulmonar na SPH (Horwitz *et al.*, 1997). O uso da ribavirina mostrou-se vantajoso no tratamento da FHSR, conforme observações de Huggins *et al.*, (1991). Na SPH, porém, este fármaco não foi capaz de reduzir a letalidade (Chapman *et al.*, 1999). O estudo acompanhou um pequeno número de pacientes com SPH sendo esta avaliação considerada preliminar, aguardando-se portanto estudos mais abrangentes.

A oxigenação por membrana extra corpórea instituída por Crowley *et al.* (1998) como medida extrema em três pacientes que tinham prognóstico muito ruim, foi benéfica em um deles. Bharadwaj *et al.* (2000) aventaram a possibilidade da utilização de imunoterapia passiva, baseados na observação de uma forte resposta de anticorpos neutralizantes em pacientes que tiveram uma evolução favorável.

Apenas as precauções universais são indicadas pelo “Center for Disease Control And Prevention” (CDC) para o cuidado hospitalar destes doentes, já que a transmissão interhumana só foi descrita para o vírus Andes em um surto na Argentina.

## 1.9. Duração dos Sintomas e Evolução

De 16 pacientes com SPH diagnosticados em 1993 nos EUA, oito receberam ventilação mecânica e seis deles foram a óbito. Em todos os sete pacientes que morreram, o óbito ocorreu até 48 horas do surgimento do comprometimento alveolar difuso. A letalidade nesta série foi de 44% (Ketani *et al.*, 1994). Em outro estudo com 17 casos de SPH diagnosticados nos USA no mesmo ano a letalidade, determinada pelo edema agudo de pulmão com rápida progressão para insuficiência respiratória acompanhada de hipotensão, foi de 76%. Foram considerados como fatores preditores de letalidade o aumento do hematócrito associado ao aumento da desidrogenase láctica (LDH) ou do tempo parcial de tromboplastina; assim como este último, associado à leucocitose. O tempo de doença até o óbito ficou em torno de oito dias (Duchin *et al.*, 1994).

A maior série de Hantavirose dos EUA com 100 casos foi descrita por Khan *et al.* (1996). Neste estudo o período de incubação variou de 4 a 30 dias, e a exposição a roedores foi considerada como fonte de contágio. O tempo de doença pré internação nos pacientes que evoluíram para cura foi em média 4 dias e naqueles que morreram de 3 dias. A letalidade total foi 52%. O óbito ocorreu em média no quinto dia de evolução da doença e estes doentes tiveram um período de internação médio de um dia.

Nos 119 casos de SPH notificados no Chile até junho de 2000 a taxa de letalidade foi de 50% (Galeno *et al.*, 2000). Em outro estudo chileno, que descreve 21 pacientes com SPH, causada pelo vírus Andes, a letalidade foi de 47,6%. O óbito ocorreu nas primeiras 24 horas de hospitalização e teve como causa o edema agudo de pulmão e o choque refratário ao tratamento usual (Castillo *et al.*, 2001).

Segundo Ramos *et al.* (2000) na maioria dos casos de SPH o óbito ocorre por disfunção cardíaca caracterizada por declínio do índice cardíaco, hipotensão e arritmias ventriculares. Por esta razão o termo Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) seria preferível.

Na série de 15 casos notificados no Uruguai até setembro de 1999 a letalidade foi de 33% (Griese, 2000). Nos cinco casos pediátricos descritos na Argentina por Pini *et al.* (1998) a letalidade foi de 60%. Uma letalidade de 25% foi observada nos 12 primeiros casos de SPH descritos no Panamá até março de 2000 (Vincente *et al.*, 2001). Nos 102 casos de Hantavirose notificados no Brasil até dezembro de 2000 a letalidade total foi de 52% (FUNASA, 2002).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A forma de Hantavirose humana descrita nas Américas até a presente data é a SPH. Tendo em vista a gravidade da doença, o pouco conhecimento sobre sua epidemiologia e seus aspectos clínicos nos diferentes países, em 1997 a Organização Panamericana de Saúde, através do seu Conselho Diretor, solicitou a formação de um grupo de trabalho para definir recomendações para vigilância, diagnóstico, tratamento e prevenção da SPH (OPS 1999).

A captura de roedores para a identificação de reservatórios, o mapeamento de áreas de risco e a identificação de sorovarietades virais está apenas iniciando em nosso meio. A caracterização genética, a distribuição dos hospedeiros naturais, bem como associação de cada sorovarietade com um tipo de apresentação clínica da doença contribuirá para o estabelecimento de medidas de controle.

Em novembro de 1998 a SPH foi diagnosticada pela primeira vez no Rio Grande do Sul em dois pacientes que foram a óbito. Até dezembro de 2000 foram diagnosticados 18 pacientes com SPH no RS.

Este estudo pretende ampliar o conhecimento da Hantavirose no nosso meio descrevendo os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e a evolução dos casos diagnosticados no RS, contribuindo assim para aumentar o grau de suspeita da doença e para a detecção e tratamento mais precoce dos casos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

- Estudar a Hantavirose no RS através da revisão dos casos da doença notificados no Estado.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Descrever os dados epidemiológicos da Síndrome Pulmonar por Hantavírus.
- Descrever os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos nos pacientes com diagnóstico de Síndrome Pulmonar por Hantavírus.
- Estudar a evolução dos casos de Hantavirose no Rio Grande do Sul.
- Determinar a prevalência de anticorpos específicos para Hantavírus nos contactantes dos casos confirmados.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1. Delineamento**

Estudo de casos, de caráter histórico.

As variáveis estudadas foram: fontes prováveis de contaminação, distribuição geográfica dos casos, características demográficas dos casos, dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e evolução. Os desfechos considerados foram cura e óbito.

### **4.2. Definição de casos**

Pacientes residentes no Estado do Rio Grande do Sul, que no período 1º de novembro de 1998 a 31 de dezembro de 2000, estiveram internados em hospitais do Estado do RS com quadro clínico sugestivo de SPH e confirmação laboratorial da infecção por Hantavírus através da pesquisa de IgM para o vírus Sin Nombre.

### **4.3. Identificação dos casos e tamanho da amostra:**

Foram revisadas as fichas epidemiológicas dos casos de Hantavirose constantes no arquivo do Setor de Zoonoses e Vetores da Secretaria Estadual de Saúde do RS. No período correspondente ao estudo foram notificados 130 pacientes com suspeita de Hantavirose, porém em 112 a pesquisa de anticorpos para Hantavirus foi negativa. Inicialmente foram identificadas oito notificações com diagnóstico sorológico, correspondentes aos anos de 1998 e 1999. Outros dez casos ocorreram até o final do ano de 2000.

A amostra foi constituída de 18 pacientes com diagnóstico sorológico de SPH, conforme descrito acima. Os casos foram numerados de um a dezoito em ordem cronológica do aparecimento dos sintomas.

#### **4.4. Diagnóstico laboratorial de Hantavirose:**

Frente a suspeita de Hantavirose o médico assistente solicitou a pesquisa de IgM para o Hantavírus, através do preenchimento de Ficha Específica do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Este formulário identifica o tipo de amostra que está sendo enviada, a data de sua colheita, o paciente e seu médico, a localidade de origem, e fornece dados clínicos mínimos capazes de caracterizar a SPH (Anexo I).

A amostra de sangue do paciente foi coletada no hospital de origem e enviada, através do LACEN (Laboratório Central de Saúde Pública do Estado), para o Setor de Virologia do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo, que é Centro de Referência Nacional para Hantavirose e processou todas as amostras. O diagnóstico de hantavirose foi confirmado pela técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) para captura de IgM para o Hantavírus Sin Nombre, em amostras de soro.

#### **4.5. Rotina de investigação de casos:**

A partir da confirmação laboratorial foi realizada a investigação epidemiológica e clínica. Uma equipe composta de técnicos das Secretarias Estadual e Municipal da Saúde realizou entrevista com os profissionais envolvidos no atendimento ao paciente, com o paciente, sempre que as condições clínicas permitiam, e com seus familiares. Buscou-se identificar sinais e sintomas apresentados pelo paciente e já descritos para a doença, tais como: febre, cefaléia, náuseas, vômitos, dor abdominal, dispnéia, síndrome da angústia respiratória do adulto e outros que estivessem presentes.



#### **4.5.1. Investigação epidemiológica:**

Na investigação epidemiológica, para definição da provável fonte de infecção, foram verificadas exposições à situações de risco como: desmatamento, aragem de terra, plantio, colheita, moagem e armazenamento de grãos, limpeza de sótãos, galpões e contato com roedores. Identificou-se os contactantes, ou seja, indivíduos que, nas seis semanas que precederam o início dos sintomas no paciente em estudo, tenham exercido as mesmas atividades consideradas de risco para o caso. Todos os dados colhidos foram transcritos na Ficha de Hantavirose do SINAN.

Uma amostra de sangue foi colhida de todos os contactantes e enviada para o Instituto Adolfo Lutz em São Paulo. Conforme rotina deste Órgão Público a amostra foi submetida à pesquisa de IgG ou IgM específica para o Hantavírus Sin Nombre. A IgM foi pesquisada quando o contactante tivesse apresentado sinais clínicos mínimos compatíveis com a doença aguda, informados na ficha que acompanha todas as amostras. A IgG foi pesquisada nos demais casos. Foram investigados 142 contactantes de 17 casos estudados.

#### **4.5.2. Dados clínicos e laboratoriais:**

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos dos registros de atendimento hospitalar enviados à Secretaria da Saúde. Informações clínicas adicionais foram solicitadas posteriormente pela pesquisadora ao serviço médico que atendeu o paciente. Esta colheita de informações foi realizada pessoalmente, por telefonema, carta ou Fax. Médicos, paramédicos, alguns pacientes e seus familiares foram entrevistados com vistas à complementação dos dados contidos nos registros hospitalares.

Para cada paciente foi preenchida uma ficha de sintomas e sinais, uma contendo resultados de exames laboratoriais e uma terceira ficha sobre tratamento e evolução. As fichas foram elaboradas especialmente para este estudo. As

informações das fichas individuais foram posteriormente transportados para tabelas gerais que passaram a conter os dados de todos os 18 pacientes estudados.

Os resultados dos exames laboratoriais foram analisados de acordo com os parâmetros de normalidade publicados previamente (Daly, 2001).

Os sintomas e sinais foram considerados positivos quando constavam nos registros consultados ou, quando os pacientes, os seus médicos ou familiares responderam afirmativamente nas entrevistas realizadas posteriormente.

O tempo total de doença foi considerado como aquele compreendido entre o início dos sintomas e a alta hospitalar. Para fins de análise dos dados considerou-se um dia como tempo mínimo de internação, mesmo quando esta tenha durado apenas algumas horas.

O Instituto Médico legal do Município de Taquara, RS, forneceu cópias dos laudos de necropsias realizadas em dois pacientes, que foram a óbito com menos de vinte e quatro horas de internação.

#### **4.5.3. Exames radiológicos do tórax:**

Os serviços de radiologia dos hospitais nos quais os pacientes foram atendidos disponibilizaram os exames radiológicos de tórax de 13 pacientes. Em quatro casos foram obtidos apenas os laudos dos exames. Um paciente foi a óbito antes mesmo de ser submetido ao estudo radiológico.

Os exames radiológicos disponíveis foram revisados pelo mesmo radiologista e a interpretação foi padronizada. Estes exames foram revisados quanto à presença ou ausência de sinais de comprometimento intersticial (linhas septo-linfáticas A e B de Kerley, imprecisão hilar, infiltrados localizados ou difusos), de lesão alveolar (presença de consolidação), de derrame pleural e de aumento na área cardíaca. Nove pacientes realizaram radiografia 24 a 96 horas após, tornando possível o estudo radiológico evolutivo nestes casos. Os achados radiológicos dos 17 casos foram transcritos em uma tabela geral comparativa.

#### **4.6. Apresentação e análise dos dados:**

Dados de cada paciente tais como identificação, procedência, sintomas, sinais, tempo de sintomas, tempo de doença e de internação, resultados de exames laboratoriais e radiológicos, medidas terapêuticas e evolução foram coletados em fichas padronizadas que se encontram nos anexos. Os dados dos 18 pacientes agrupados por frequência são mostrados em tabelas no capítulo dos resultados. Um mapa com a distribuição dos casos no Estado do Rio Grande do Sul conforme município de ocorrência e ano foi traçado.

A análise estatística dos dados foi realizada no programa Epi-Info 6.0. As variáveis qualitativas são apresentadas através de frequências simples e relativas. As variáveis quantitativas são expressas como média e desvio padrão, valores mínimos e máximos. Para comparar as diferentes variáveis clínicas e laboratoriais nos dois grupos de pacientes de acordo com a evolução para cura ou óbito foi utilizado a análise de Variância ANOVA ou o Teste de Kruskal-Wallis, de acordo com a distribuição dos dados.

O nível de significância de 0,05 foi estabelecido para todos os testes estatísticos.

#### **4.7. Questões éticas:**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto GPPG-HCPA Número 01-022). Foi obtida autorização do Setor de Zoonoses e Vetores da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul para utilização dos seus dados sobre Hantavirose. A residência e locais de trabalho de alguns pacientes foram fotografados com permissão. Os autores assinaram termo de compromisso para utilização de dados, responsabilizam-se por manter o anonimato das informações dos pacientes estudados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Dados Epidemiológicos

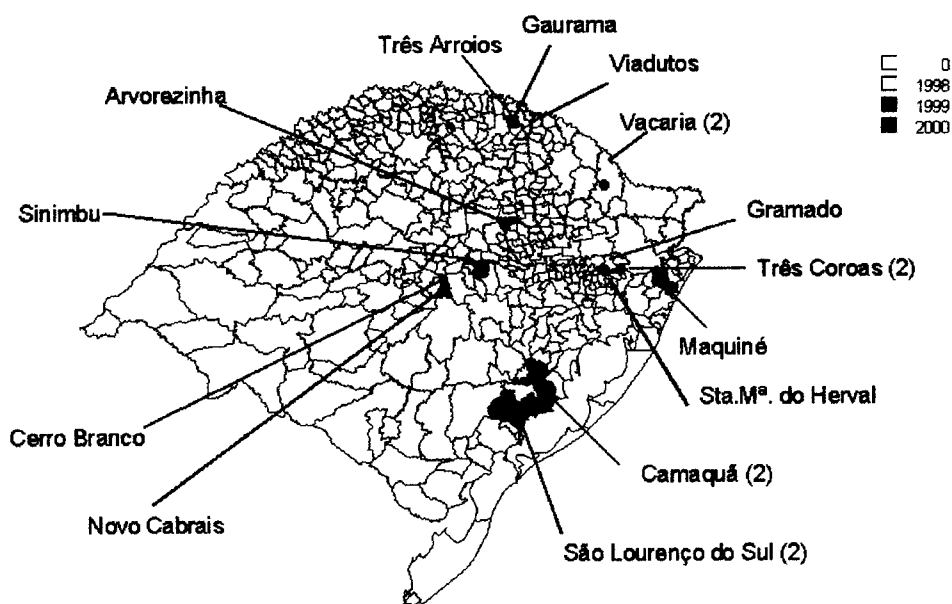
Foram estudados os casos de 18 pacientes que tiveram o diagnóstico confirmado de SPH, internados no período de 01 de novembro de 1998 a 31 de dezembro de 2000, residentes no Estado do Rio Grande do Sul. O grupo é constituído de 13 agricultores, um caminhoneiro, um mecânico de máquinas, uma costureira e dois pedreiros. Esta série compreende os 18 primeiros casos de Hantavirose diagnosticados no Estado. São 17 homens (94,4%) e uma mulher (5,6%), com média de idade de  $39,8 \pm 12,3$  anos (idade mínima de 21 e máxima de 65 anos). Dados referentes à idade, sexo, data do início dos sintomas, procedência e evolução clínica dos 18 pacientes com Hantavirose são mostrados na Tabela 2. Os casos estão numerados de um a dezoito em ordem cronológica do aparecimento dos sintomas. Observou-se um número maior de casos nos meses correspondentes ao último trimestre do ano.

**Tabela 2-** Idade, sexo, data do início dos sintomas, procedência e evolução em 18 pacientes com Hantavirose entre nov.1998 e dez. 2000, no RS.

Nº do Caso	Idade/anos	Sexo	Início dos sintomas	Procedência	Evolução
01	33	M	26/10/98	Três Arroios	Óbito
02	44	M	09/11/98	Viadutos	Óbito
03	37	M	13/11/98	Gramado	Cura
04	56	M	20/11/98	Vacaria	Cura
05	36	M	07/07/99	Cerro Branco	Cura
06	36	M	18/10/99	Arvorezinha	Cura
07	65	M	17/11/99	Novo Cabrais	Cura
08	41	F	18/12/99	Três Coroas	Óbito
09	35	M	07/01/00	Três Coroas	Cura
10	26	M	29/04/00	Sinimbu	Óbito
11	35	M	01/06/00	Gaurama	Cura
12	42	M	31/08/00	Santa M <sup>a</sup> . do Herval	Óbito
13	37	M	31/08/00	São Lourenço do Sul	Cura
14	21	M	31/08/00	São Lourenço do Sul	Cura
15	52	M	20/10/00	Maquiné	Cura
16	23	M	06/11/00	Camaquã	Óbito
17	60	M	30/11/00	Camaquã	Óbito
18	49	M	06/12/00	Vacaria	Cura

F=feminino M= masculino

A distribuição geográfica dos municípios de procedência dos pacientes é mostrada na Figura 3. Os casos predominaram na Região do Planalto Riograndense.



**Figura 3** – Distribuição dos casos de Hantavirose por Município de ocorrência e Ano, RS – 1998/2000 (Fonte CPCZV/SES/RS).

O provável local de contaminação em 14 dos 18 casos foi a zona rural e os pacientes estavam em atividades de trabalho rotineiras. Em dois outros casos, o local provável de contaminação foi a mata nativa e os contaminados estavam em atividade de lazer (acampamento). Em um caso não se obteve informações suficientes para definir a situação de risco e o provável local de contaminação, e em outro que foi a óbito, seus familiares não souberam informar sobre atividades de risco. As atividades e situações de risco referidas pelos 17 pacientes estão expressas resumidamente na tabela 3. As atividades mais referidas foram colheita - especialmente de milho e cana de açúcar (82,3%), contato com roedores (76,5%), plantio (58,8%), limpeza de galpões/celeiros /depósitos (52,9%) e contato com outros animais e/ou suas instalações (52,9%).

**Tabela 3** - Exposição a situações de risco nas seis semanas que precederam o início dos sintomas em 17 casos de Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.

<b>Tipo de Exposição</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Colheita/Armazenamento de grãos	14	82,4
Contato com roedores e/ou suas excretas	13	76,5
Arrumou/Moveu fardos de lenha	10	58,8
Plantio	10	58,8
Contato com outros animais e/ou suas instalações	9	52,9
Limpeza de sótão, porão, celeiro, galpão, casa abandonada, depósitos, casa fechada	9	52,9
Aragem de terra	7	41,2
Desmatamento	7	41,2
Corte de árvore	6	35,3
Lazer: Acampamento	2	11,8

O período de incubação da doença não pode ser estabelecido precisamente, porque a maioria dos pacientes exercia várias destas atividades de forma rotineira e continuada. Entretanto, dois pacientes que adoeceram juntos (casos 14 e 15) referiram que vinte dias antes haviam perseguido ratos silvestres em um taquaral e manipulado suas tocas durante uma derrubada de mata nativa (Figuras 4 e 5). Em dois casos a prática de acampamento na região da Serra Gaúcha foi considerada como importante situação de risco. Um destes pacientes acampou uma única vez trinta dias antes de adoecer. Um outro paciente, que residia em zona urbana, visitou uma propriedade rural onde entrou em um galpão de armazenamento de milho e ração animal, 38 a 40 dias antes de adoecer. Considerando estes dados como a forma provável de contaminação, teremos um período de incubação, nestes casos, de 20 a 40 dias. Em outro caso, a limpeza de um galpão de armazenamento de grãos e o trabalho na lavoura localizada próxima à mata nativa foram considerados como situações de risco para a aquisição da doença (Figuras 6 e 7, caso 12).

Centos e quarenta e dois contactantes dos pacientes foram submetidos a pesquisa de IgG para o Hantavírus Sin Nombre pelo método de ELISA, sendo encontrado apenas um caso positivo. Esta contactante não apresentou Hantavirose clinicamente diagnosticada.



**Figura 4** – Foto do oco da árvore, toca de roedores manipulada por dois pacientes com Hantavirose (Pacientes 14 e 15).



**Figura 5** – Taquaral próximo à mata nativa que foi derrubado pelos pacientes (Pacientes 14 e 15).



**Figura 6** – Galpão para depósito de grãos próximo à mata nativa, com frestas na madeira propiciando a entrada de roedores, e que foi limpo e arrumado por um paciente que adquiriu Hantavirose (Paciente 12).



**Figura 7** – Plantação próxima à mata nativa, local de trabalho de paciente que adquiriu Hantavirose (Paciente 12).



## 5.2. Sintomas e Sinais

Todos os pacientes apresentaram febre alta (média de 38,5°C) desde o início dos sintomas, que persistiu até a fase de edema pulmonar. As tabelas 4 e 5 resumem os sintomas e sinais apresentados pelos pacientes em algum momento da evolução da doença. Na fase inicial, além da febre foram observados: mialgias (88,9%), dor abdominal (77,8%) vômitos (72,2%), cefaléia (66,7%), náuseas (61,1%), sudorese (55,6%), cansaço (55,6%), tonturas (50,0%), diarreia (50,0%), anorexia (44,4%) e dor lombar (38,9%). A partir do quinto dia, em média, os pacientes apresentaram sintomas e sinais que caracterizavam a fase de comprometimento pulmonar como, dispnéia (88,9%), tosse seca (83,3%) e cianose (66,7%). Outras manifestações clínicas nesta fase foram: Taquicardia (87,6%), hipotensão (72,2%), edema periférico (38,9%), oligúria (38,9%), choque (27,8%) e anasarca (16,7%).

**Tabela 4 - Sintomas referidos por 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.**

Sintoma	Número de pacientes	%
Febre	18	100,0
Mialgias	16	88,9
Dispnéia	16	88,9
Tosse seca	15	83,3
Dor abdominal	14	77,8
Vômitos	13	72,2
Cefaléia	12	66,7
Poliúria	11	61,1
Náuseas	11	61,1
Sudorese	10	55,6
Cansaço	10	55,6
Tonturas	9	50,0
Diarreia	9	50,0
Anorexia	8	44,4
Dor lombar	7	38,9
Oligúria	7	38,9
Insônia	4	22,2
Artralgia	4	22,2
Calafrio	4	22,2
Dor torácica	3	16,7
Polidipsia	3	16,7

**Tabela 5** - Sinais observados em 18 pacientes com Hantavirose entre nov.1998 e dez.2000, no RS.

<b>Sinal</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
Taquicardia (n=16)	14	87,5
Hipotensão	13	72,2
Cianose	12	66,7
Agitação	10	55,6
Edema periférico	7	38,9
Palidez	6	33,3
Hiperemia conjuntival	5	27,8
Choque	5	27,8
Alterações do sensório	4	27,8
Edema generalizado	3	16,8
Hepatomegalia	2	11,1
Rubor facial	2	11,1
Exantema	1	5,6
Bradycardia	1	5,6
Soluços	1	5,6

A partir da segunda semana de doença a maioria dos pacientes iniciou a recuperação com diminuição da febre, reabsorção do edema e surgimento de poliúria. Todos os pacientes que superaram a fase de insuficiência respiratória e chegaram a recuperação apresentaram poliúria. Dezesesseis doentes (88,9%) tiveram sintomas gastrointestinais. Dois pacientes apresentaram insuficiência renal aguda grave, um deles foi submetido a dez sessões de hemodiálise até recuperar completamente a função, o outro evoluiu rapidamente para óbito sem receber terapêutica de suporte. Nenhum destes dois pacientes sofreu choque ou hipotensão grave que justificasse a falência renal.

Outros sintomas e sinais menos freqüentes apresentados em alguma das fases da doença foram: palidez (33,3%), hiperemia conjuntival (27,8%), artralguas e insônia (22,2%), dor torácica (16,7%). Os menos observados foram rubor facial, esplenomegalia e hepatomegalia (11,1%), exantema, pirose, prurido, soluços e bradicardia (5,6%).

Treze pacientes (72,2%) apresentaram fenômenos hemorrágicos, todos observados na segunda fase da doença (Tabela 6). As manifestações hemorrágicas foram: Hemoptise três pacientes, melena um, hemoptise e

hematêmese um, hemoptise, hematúria e sufusão conjuntival um, hematúria e sufusão conjuntival um, e, somente hematúria seis pacientes.

**Tabela 6** - Tipos de sangramento em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez.2000, no RS.

<b>Tipo</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
Hematúria (n=12)*	8	66,6
Hemoptise	5	27,8
Hematêmese	2	11,1
Melena	1	5,6
Sufusão conjuntival	2	11,1

\* Hematúria macro ou microscópica (exame qualitativo de urina disponível em 12 pacientes).

O anexo II apresenta os sintomas e sinais em cada um dos dezoito pacientes estudados. Os sinais vitais e a saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial, dos 18 pacientes no momento da internação, são apresentados no Anexo III.

### **5.3. Exames Laboratoriais**

Os valores médios e o desvio padrão dos principais resultados dos exames laboratoriais realizados pelos 18 pacientes com Hantavirose são mostrados a Tabela 7. Somente o hemograma foi realizado em todos os 18 casos. A média do hematócrito foi de 52,4% (mínimo de 37,0% e máximo de 65,0%). Onze pacientes (61,1%) tiveram hematócrito acima de 50,0%. A contagem total de leucócitos atingiu a média de 16,4 mil/ mm<sup>3</sup> com extremos de 5,8 e 33,5 mil/ mm<sup>3</sup>. Em 14 de 18 pacientes esta contagem ultrapassou 11,0 mil/ mm<sup>3</sup> e destes, em cinco estava acima de 20,0 mil/mm<sup>3</sup>. Eosinófilos estiveram ausentes em 66,7% dos pacientes e a percentagem de bastonados esteve acima de 5% em 8 dos 18 casos (44,4%), com média de 12,3% e variação de 1 a 75%. Atipia linfocitária foi encontrada em apenas dois pacientes (11,1%).

**Tabela 7 – Exames laboratoriais em 18 paciente com Hantavirose entre nov.1998 e dez.2000, no RS.**

<b>Exame (n de pacientes que realizaram o exame) Unidade</b>	<b>Média ± Desvio Padrão</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>	<b>Limite da normalidade</b>	<b>n e % de pacientes com valores alterados</b>
Hematócrito (n=18) %	52,4 ± 7,6	37,0	65,0	50	11 / 61,1
Hemoglobina (n=18) mg/dl	17,5 ± 6,6	12,0	21,6	17	11 / 61,1
Leucócitos totais (n=18) x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	16,4 ± 8,0	5,8	33,5	11	14 / 77,8
Bastonados (n=18) %	12,3 ± 17,6	1,0	75,0	5	8 / 44,4
Plaquetas (n=12) x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	91,4 ± 75,2	15,0	253,0	150	9 / 75,0
Protrombina (n=7) %	68,2 ± 20,4	41	99	70	5 / 71,4
Desidrogenase láctica (n=5) u/l	2.517,6 ± 3.888,0	329	9380	240	5 / 100,0
Glicemia (n=13) mg/dl	168,9 ± 55,7	111	310	110	13 / 100,0
Uréia (n=13) mg/dl	143,7 ± 127,2	31	531	40	12 / 92,3
Creatinina (n=15) mg/dl	2,7 ± 1,5	0,9	6,9	1,3	13 / 86,7
Sódio (n=13) mEq/l	135,8 ± 48	126	143	135	4 / 30,8
Potássio (n=13) mEq/l	4,7 ± 0,9	3,4	6,8	5	3 / 23,1
Albumina (n=6) g/dl	2,3 ± 0,4	1,7	2,9	3,5	6 / 100,0

n = número de pacientes

A contagem de plaquetas foi realizada em 12 pacientes. Em 75% dos casos (9 em 12 pacientes) esta contagem estava abaixo de 100 mil/mm<sup>3</sup>. A média das plaquetas foi de 91,4 mil/mm<sup>3</sup>, variando de 15 a 253 mil/mm<sup>3</sup>. A atividade de protrombina e o KTTTP avaliados em sete doentes estavam alterados em cinco (71,4%). As aminotransferases, disponíveis em nove pacientes, e a lactato desidrogenase, dosada em 5 doentes, estiveram alteradas em 100% dos casos avaliados. A LDH dosada em cinco casos apresentou valor médio de 2.517 u/l, com extremos de 329 e 9.380 u/l. A creatina-fosfoquinase (CPK) foi avaliada em quatro pacientes esteve alterada em dois. Deste dois pacientes, um evoluiu para cura e outro para óbito. O paciente que apresentou valor mais baixo da CPK teve insuficiência renal grave. A glicemia esteve elevada em todos os casos com dosagem de glicose (n = 13) e foi em média 168,9 mg/dl, com extremos de 111 e

310 mg/dl. A uréia mostrou-se alterada em 12 de 13 pacientes com média de 143,7 mg/dl e uma variação de 31 a 531 mg/dl. Verificou-se aumento da creatinina sérica em 13 de 15 pacientes, com média de 2,7 mg/dl e variação de 0,9 a 6,9 mg/dl. O sódio sérico estava baixo e o potássio sérico alto em 4 de 13. A albumina sérica estava abaixo do limite inferior da normalidade em todos os casos em que foi dosada (n = 6), com média de 2,3 e extremos de 1,7 e 2,9 g/dl.

Quatro entre 18 pacientes tiveram alteração do sensório e um deles foi submetido a punção lombar. A análise do líquido mostrou: glicose 103 mg/dl, proteínas 133 mg/dl, cloro 119 mEq/L, hemáceas 10 células/ml, leucócitos 21 células/ml, com predomínio de linfócitos. A pesquisa de fungos, BAAR e o cultivo para bactérias aeróbias foi negativa.

A gasometria arterial realizada em 12 pacientes, mostrou hipoxemia parcialmente compensada ou não pela oxigenoterapia já instituída (Tabela 8). Dos seis pacientes sem avaliação gasométrica, cinco evoluíram para óbito em menos de 24 horas da internação e um, com comprometimento pulmonar leve, recebeu alta, com melhora clínica e radiológica após cinco dias de hospitalização. O diagnóstico diferencial com outras doenças comuns no nosso meio realizado através de exames específicos como: Hemocultura, urocultura, cultura de escarro ou aspirado traqueal, reação de Widal, anti HIV, resultou negativo. A pesquisa de anticorpos classe IgM para leptospira por macroaglutinação realizada em todos os doentes também resultou negativa. Dois pacientes sofreram infecção hospitalar associada à cateter e à ventilação mecânica.

**Tabela 8 - Gasometria arterial em 12 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.**

Número do Paciente	01	02	03	04	05	06	07	09	11	13	15	18
<b>Gasometria</b>												
pH	7,19	6,89	7,31	7,47	7,40	7,35	7,50	7,36	7,36	7,30	7,38	7,40
PaO <sub>2</sub>	41,7	73,0	58,7	35,8	85,2	42,4	64,5	51,3	73,3	35,8	58,2	63,8
PaCO <sub>2</sub>	53,9	42,0	40,7	36,8	35,2	32,6	42,6	27,8	28,8	31,6	36,2	28,6
HCO <sub>3</sub>	13,0	13,0	20,3	25,4	24,1	18,0	36,8	15,3	16,1	15,6	20,9	17,6
CO <sub>2</sub> T	14,4	16,0	21,5	-	25,0	19,0	37,9	16,2	17,0	-	-	18,4
Sat, Hb %	74,0	44,0	87,0	73,2	96,5	76,4	91,2	83,7	94,0	63,3	89,0	92,2
Condições da coleta/ FiO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub>	Másc	VM	Másc	AA	Másc	Másc	CN	VM	CN	CN	AA	AA
			50%		50%	40%	3l	40%	3l	5l		

Másc = máscara de Venturi, VM = ventilação mecânica, AA = ar ambiente, CN = catéter nasal  
FiO<sub>2</sub>= Fração inspirada de Oxigênio

O anexo IV mostra os resultados dos exames laboratoriais a que foram submetidos cada um dos dezoito pacientes.

#### 5.4. Estudo Radiológico

Dezessete pacientes realizaram radiografia de tórax até o segundo dia de internação, sendo que em todos os exames observou-se anormalidades. O primeiro radiograma de tórax mostrou: infiltrado intersticial difuso bilateral em treze casos (76,4%), infiltrado localizado em três (17,6%); indefinição hilar em seis pacientes (35,3%); linhas B de Kerley, em seis (35,3%); linhas A e B de Kerley em três (17,6%), derrame pleural bilateral em nove (52,9%) e unilateral ou intercissural em três (17,6%). Em seis pacientes observou-se comprometimento intersticial e alveolar, e quatro destes tinham derrame pleural (Tabela 9). Nove pacientes foram reavaliados radiologicamente 24 a 72 horas após o primeiro exame. A comparação destes estudos demonstrou progressão das lesões com surgimento ou piora das consolidações, do infiltrado intersticial e do derrame pleural. Apenas um paciente obteve discreta melhora. Em nenhum dos 13 casos que apresentaram derrame pleural, este foi puncionado.

A tabela geral de exames radiológicos, anexo V, apresenta os achados de cada paciente.

**Tabela 9 - Achados Radiológicos em 17 pacientes com Hantavirose entre nov.1998 e dez. 2000,no RS.**

<b>Achados Radiológicos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Comprometimento intersticial</b>	16	94,1
Infiltrado difuso e bilateral	15	88,2
Infiltrado localizado	1	5,9
Linhas septolinfáticas	9	53,0
Indefinição hilar	6	35,3
<b>Comprometimento alveolar</b>	10	58,8
Bilateral difuso	7	41,2
Unilateral	3	17,6
<b>Derrame pleural</b>	13	76,5
Unilateral	1	5,9
Bilateral	11	64,7
Intercissural	3	17,6

## 5.5. Tratamento

Todos os pacientes estiveram internados em hospitais do Rio Grande do Sul, treze (72,2%) em unidades de terapia intensiva (UTI). Quatro pacientes foram a óbito em hospitais que não dispunham destas unidades de tratamento, e um não necessitou de cuidados intensivos. O tempo médio de internação em UTI foi de 9,8 dias.

Nove pacientes (50%) receberam suporte ventilatório invasivo, três dos quais foram a óbito nas primeiras vinte e quatro horas. O tempo médio de ventilação mecânica foi de 8,4 dias com extremos de um e trinta e dois dias. No limite superior deste tempo está um paciente que fez infecção respiratória bacteriana hospitalar secundária, o que contribuiu para aumentar o tempo de assistência ventilatória. No limite inferior (um dia) estão só pacientes que evoluíram para óbito. Dois pacientes receberam oxigênio através de máscara de Venturi por um tempo médio de seis dias e em quatro casos a oxigenoterapia foi através de cateter nasal por um tempo médio de dois dias (Tabela 10). Três pacientes não receberam oxigênio, sendo que um deles foi a óbito por insuficiência respiratória.

**Tabela 10** - Oxigenoterapia e cuidados intensivos em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez 2000, no RS.

<b>Evolução</b>	<b>Tempo médio (dias)</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>% de pacientes</b>
Unidade terapia intensiva	9,8	13	72,2
Ventilação mecânica	8,4	09	50,0
O <sub>2</sub> por máscara de Venturi	6,0	02	11,1
O <sub>2</sub> por cateter nasal	2,0	04	22,2

Os 18 pacientes (100%) receberam antibióticos e hidratação parenteral. Corticóides foram prescritos para sete pacientes (38,8%) e drogas vasopressoras para seis (33,3%). Nove pacientes (50,0%) necessitaram de derivados de sangue (plaquetas – 11,1%, plasma fresco - 16,6%, ou concentrado de hemáceas - 22,2%). Para dez pacientes foi prescrito diurético e um necessitou de várias

sessões de hemodiálise até recuperar a função renal. Um paciente, que apresentou sintomas compatíveis com encefalite, recebeu aciclovir (Tabela 11).

**Tabela 11 - Medidas terapêuticas em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.**

<b>Medida terapêutica</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>%</b>
Antibiótico	18	100,0
Broncodilatador	12	66,7
Vasopressor	6	33,3
Corticóide	7	38,9
Hidratação	18	100,0
Plaquetas	2	11,1
Plasma Fresco	3	16,7
CHAD*	4	22,2
Diurético	10	55,6
Hemodiálise	1	5,6
Aciclovir	1	5,6

\*CHAD: Concentrado de hemáceas adulto

## **5.6. Duração dos Sintomas e Evolução**

A letalidade foi de 38,9%. A duração média dos sintomas pré-internação foi de  $5,6 \pm 1,7$  dias (tempo mínimo de 3 e máximo de 11 dias). O tempo médio de internação ficou em 12 dias (mínimo de um e máximo de 45 dias). Se considerarmos apenas os pacientes que evoluíram para cura, o tempo médio de internação foi de 18,5 dias (mínimo de 6 e máximo de 45 dias). O tempo total de doença teve média de 17,6 dias (mínimo de 6 e máximo de 52). Ao separarmos os pacientes de acordo com sua evolução, encontramos um tempo médio de doença de  $24,3 \pm 11,2$  dias no grupo que curou ( $n=11$ ), e de  $7,3 \pm 2,2$  dias no grupo de pacientes que foi a óbito ( $n=7$ ) (Tabela 12).



**Tabela 12** - Comparação entre o período de internação e o período total de doença em 18 pacientes com Hantavirose de acordo com a evolução para cura ou óbito, entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.

Período	Evolução para cura N = 11		Evolução para óbito N = 7		Valor de "p"
	Tempo médio (dias)	Desvio padrão (dias)	Tempo médio (dias)	Desvio padrão	
Doença até internação	5,7	2,2	5,4	0,8	0,63
Internação	18,5	10,6	1,8	2,2	0,0005
Total de doença	24,8	11,2	7,3	2,2	0,0005

Sete pacientes (38,9%) evoluíram para óbito. Os óbitos ocorreram nas primeiras vinte e quatro horas de internação em 6 dos 7 casos. O tempo médio de doença nestes 6 casos foi de 6,5 (extremos de 5 e 8 dias). Dos sete pacientes que foram a óbito quatro não receberam assistência ventilatória, e destes, três morreram com menos de vinte e quatro horas de internação. Os sobreviventes (61,1%) recuperaram-se sem seqüelas observáveis ao exame físico e em exames laboratoriais mínimos (hemograma, provas de função renal e hepática e radiograma de tórax, disponíveis na quase totalidade dos pacientes).

Não foram verificadas diferenças significativas entre os pacientes que evoluíram para cura e os que foram a óbito, quando comparados os exames laboratoriais, os sinais e os sintomas e o tempo de doença até a internação ( $p > 0,05$ ). Esta diferença foi significativa quando comparados tempo de internação e tempo total de doença entre os dois grupos de pacientes ( $p < 0,05$ ).

## 5.7. Descrição de Casos

Dois pacientes que evoluíram para óbito em poucas horas após a internação foram submetidos a necropsia.

### 5.7.1. Caso I (Paciente 8)

**História clínica:** Paciente de 40 anos, feminina, branca, brasileira, casada, natural de Rolante e procedente de Três Coroas, RS. A paciente chegou à emergência do hospital referindo febre, mialgias, cansaço, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia desde há quatro dias. Interna dispnéica, desidratada, sem estertores na ausculta pulmonar, frequência cardíaca de 80 bpm, pressão arterial de 120/80 mmHg, temperatura axilar de 36 °C, frequência respiratória de 20 mrm, saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial de 82%, glicemia de 251 mg/dl. Quatro horas após a internação evoluiu com quadro de agitação e angústia respiratória: frequência respiratória de 36 mrm, pressão arterial de 160/100 mmHg, taquicardia de até 152 bpm. O hemograma mostrou: Hematócrito de 56%, hemoglobina de 18,5 g/dl, leucócitos totais de 5.800/ mm<sup>3</sup>, com 14% de bastonados e diminuição das plaquetas. Houve rápida progressão da insuficiência respiratória culminando com óbito 7 horas após a internação. O óbito ocorreu no 5º dia de doença. A hipótese diagnóstica foi de pneumonia e septicemia. A pesquisa de anticorpos específicos para Hantavírus e leptospira foi solicitada posteriormente, quando da investigação do óbito pela Secretaria da Saúde. A pesquisa de IgM para o Hantavírus Sin Nombre foi positiva.

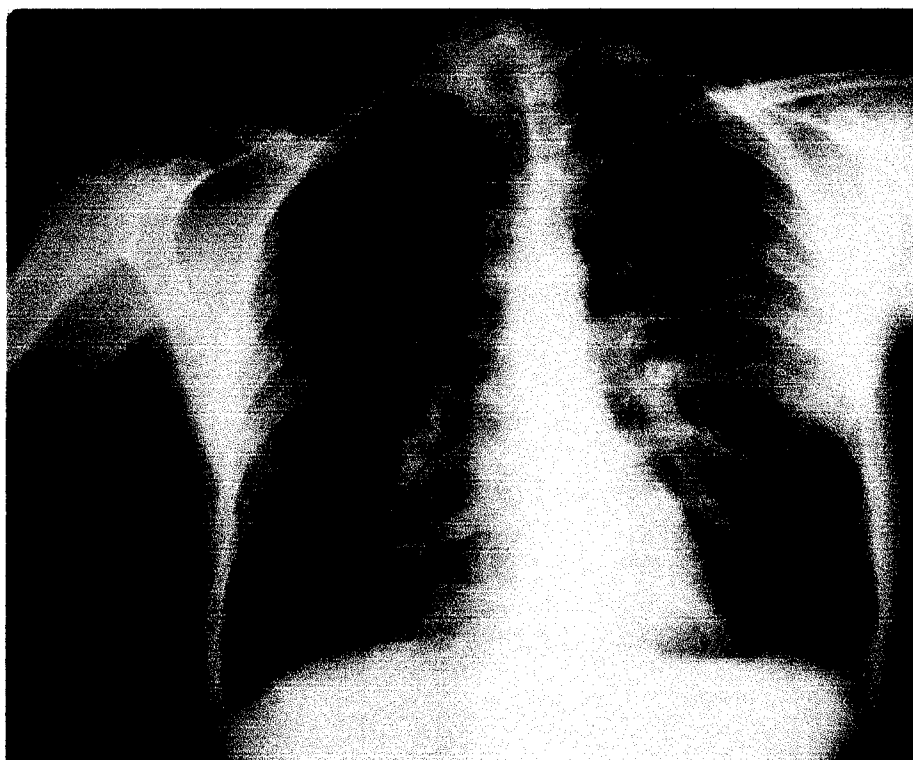
**Descrição da necropsia:** Crânio sem lesões, encéfalo de forma e consistência normais. Tórax com derrame pleural bilateral com cerca de 1.000 ml, pulmões expandidos, que ao corte e expressão dão saída a líquido sero-sanguinolento, bolhoso, bilateral, mais evidente nas bases pulmonares. Coração e grandes vasos preservados. Abdome: distensão de alças intestinais, baço aumentado de volume, demais vísceras sem alterações dignas de nota. Não foi realizada histopatologia.

**Dados epidemiológicos:** A paciente acampou em zona de mata nativa na Serra Gaúcha 41 dias antes do início dos sintomas, possuía animais domésticos e pequena plantação no peridomicílio, em zona urbana. A pesquisa de anticorpos para o Vírus Sin Nombre nos contactantes resultou negativa.

### **5.7.2. Caso II (Paciente 12)**

**História clínica:** Paciente de 42 anos, branco, brasileiro, casado, agricultor, procedente de Santa Maria do Herval. Procurou atendimento médico queixando-se de febre alta, cefaléia, mialgias, tonturas, anorexia e dor abdominal desde há 5 dias. Foi solicitado radiograma de abdome e hemograma, sendo o paciente liberado para o domicílio com o diagnóstico de infecção intestinal e prescrição de antibiótico e medicação sintomática. Vinte e quatro horas após o paciente retornou por piora dos sintomas: aumento da dor abdominal, tosse seca, febre alta persistente, dor lombar, artralgias e dispnéia. Foi hospitalizado e recebeu ampicilina e hidratação parenteral. Ocorreu piora progressiva da dispnéia, cianose e a pressão arterial se elevou a 200/120mmHg. Recebeu tratamento farmacológico para edema agudo de pulmão e foi a óbito 9 horas após a internação. No estudo radiológico do tórax observou-se: infiltrado intersticial difuso bilateral com predomínio nos dois terços inferiores, linhas B de Kerley e pequeno derrame pleural bilateral (Figuras 8 e 9). O hemograma do dia da internação apresentava hematócrito de 46%, hemoglobina de 15,7 g/dl, leucócitos totais 6.300 /mm<sup>3</sup>, com 4% de bastonados. A contagem de plaquetas foi normal. A hipótese de Hantavirose foi aventada após o óbito e confirmada pela pesquisa de IgM específica para o Vírus Sin Nombre. O óbito ocorreu no 8º dia de doença.

**Descrição da necropsia:** Conteúdo craniano sem alterações; tórax com cavidades pleurais repletas de líquido turvo, totalizando aproximadamente 1.000 ml, bilateralmente; pulmões com quantidade moderada de secreção seropurulenta à expressão, bilateralmente, mais à direita. Mediastino sem alterações. Abdome: parede abdominal e cavidade peritoneal sem anormalidades, baço de volume aumentado, estômago distendido por acúmulo de gás, sem conteúdo. Não foi realizada histopatologia.



**Figura 8** – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose mostrando linhas B de Kerley, infiltrado intersticial difuso bilateral com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 12).



**Figura 9** – Radiografia de Tórax (Perfil) de paciente com Hantavirose mostrando infiltrado intersticial difuso bilateral com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 12).

**Dados epidemiológicos:** Agricultor que nas últimas seis semanas colheu, plantou milho e feijão, limpou e arrumou galpão de armazenamento de grãos. A pesquisa de anticorpos para o Vírus Sin Nombre, nos contactantes resultou negativa.

A seguir são descritos dois casos de pacientes que apresentaram evolução favorável.

### **5.7.3. Caso III (Paciente 3)**

**História clínica:** Paciente de 37 anos, masculino, branco, natural e procedente de Gramado (RS), caminhoneiro. Referiu início súbito de febre alta, mialgias e artralgias quando em viagem na cidade do Rio de Janeiro. Após 5 dias do início dos sintomas, já no Rio Grande do Sul, iniciou com tosse seca, edema de mãos, pés e face. Procurou auxílio médico nesta data, sendo então internado em hospital geral na cidade de Gramado (RS), com a hipótese diagnóstica de dengue e broncopneumonia comunitária grave. Na internação apresentava pressão arterial de 150/90 mmHg, pulso de 94 bpm, frequência respiratória de 19 mrm, temperatura axilar de 38,7°C, rubor facial e tosse seca. O hemograma na data mostrava hematócrito de 41,2%, hemoglobina de 14,2g/dl, leucócitos totais de 4.700 sem desvio para a esquerda. No radiograma de tórax observou-se infiltrado intersticial difuso bilateral (Figura 10).

O paciente recebeu antibioticoterapia e cuidados gerais. Três dias após a internação houve piora do quadro respiratório e o paciente foi transferido para Porto Alegre sendo admitido em Unidade de Tratamento Intensivo. Ao exame físico apresentava tosse improdutiva, batimentos de asas do nariz, cianose perioral e periférica, hiperemia conjuntival, edema periférico, pressão arterial de 103/61 mmHg, frequência cardíaca de 101 bpm, frequência respiratória de 40 mrm. Na ausculta pulmonar observou-se estertores crepitantes difusos. A saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial foi de 72% e o peso do paciente foi de 104 Kg. O hemograma apresentava 43,7% de hematócrito, 10.600 leucócitos com 33% de bastonados e 42.000 plaquetas. O radiograma de tórax mostrou aumento do infiltrado intersticial difuso bilateral e do derrame pleural, com surgimento de consolidações difusas bilaterais (Figura 11).



**Figura 10** – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose mostrando infiltrado intersticial difuso bilateral, indefinição hilar e pequeno derrame pleural bilateral (Paciente 3).



**Figura 11** – Radiografia de Tórax (Frente) de paciente com Hantavirose após 3 dias, mostrando aumento do infiltrado intersticial difuso bilateral e do derrame pleural, com surgimento de consolidações difusas bilaterais (Paciente 3).

Foi coletado sangue para exames culturais e pesquisa de anticorpos específicos para Leptospirose e Dengue. O paciente foi submetido a entubação orotraqueal e antibioticoterapia de largo espectro. Nos primeiros dias o suporte ventilatório necessário para obter uma saturação da hemoglobina entre 80-87% foi intenso (FiO<sub>2</sub> 100% e PEEP 20m H<sub>2</sub>O). Cinco dias após a internação na UTI a creatinina atingiu o nível máximo de 2,6mg/dl, a contagem de plaquetas era normal e o hemograma persistia sem leucocitose, mas com desvio para esquerda. Os exames culturais e de pesquisa de anticorpos para leptospira e vírus da Febre Dengue estavam negativos. No 14° dia de internação na UTI o paciente permanecia em ventilação mecânica, mas com nítida melhora. O hematócrito era de 27%. Foi confirmada a hipótese de Hantavirose através de pesquisa de IgM e IgG para Vírus Sin Nombre, positiva em duas amostras coletadas 7 e 12 dias após o início dos sintomas e processados no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo. No 18° dia de internação o paciente foi extubado e no 22° dia recebeu alta. O controle radiológico realizado 8 dias após a alta foi normal.

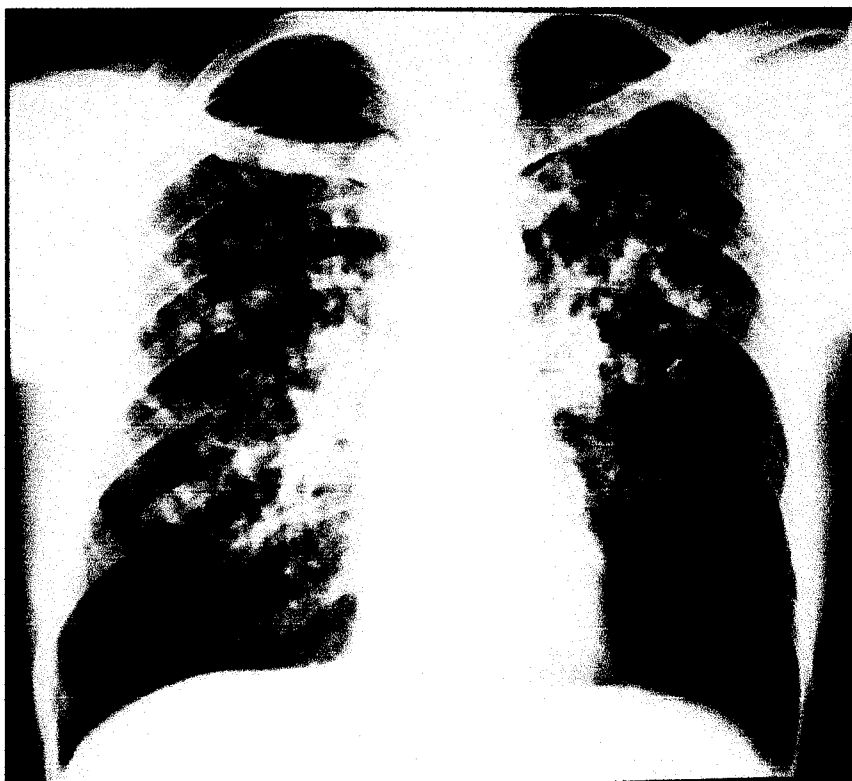
**Dados epidemiológicos:** Paciente residia em zona periurbana na cidade de Gramado. Próximo ao domicílio havia taquaras de porte médio. O paciente era caminhoneiro e, nas seis semanas que precederam o início dos sintomas, carregou e transportou móveis (madeira natural) de depósitos no interior do RS (Serra Gaúcha) para Bicas (Minas Gerais). Neste período realizou ainda, duas viagens para as cidades do Rio de Janeiro e São Paulo. A pesquisa de anticorpos específica para o Vírus Sin Nombre nos contactantes foi negativa.

#### **5.7.4. Caso IV (Paciente 9)**

**História clínica:** Paciente com 35 anos, masculino, branco, brasileiro, mecânico, natural e procedente de Três Coroas, RS, referiu início súbito de febre alta, mialgias, artralgias, seguidas de dor abdominal e diarreia. Dois dias após apareceu edema periférico e tosse seca. Consultou serviço médico, recebeu medicação sintomática, tendo sido solicitados exames laboratoriais e radiograma de tórax. Retornou por piora dos sintomas 5 dias após sendo então encaminhado para internação, com hipóteses diagnósticas de hantavirose, pneumonia comunitária grave e leptospirose. Ao exame clínico apresentava tosse

improdutiva, batimento de asas do nariz, hiperemia conjuntival, edema periférico, pressão arterial de 124/60 mmHg, frequência cardíaca de 102 bpm, frequência respiratória de 40 mrm, temperatura axilar de 39°C, ausculta pulmonar com estertores crepitantes difusos e saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial de 77%, recebendo oxigênio por cateter nasal a 3 L/min. O hemograma na data mostrava: hematócrito de 59,2%, hemoglobina de 19,1 g/dl, leucócitos totais de 17,4 mil/mm<sup>3</sup> com 24% de bastonados. A contagem de plaquetas era de 50 mil/mm<sup>3</sup>. A creatinina sérica estava em 1,9 mg/dl e a uréia em 69 mg/dl.

O radiograma de tórax (Figuras 12 e 13) realizado no dia anterior à internação mostrava: infiltrado intersticial discreto, linhas B de Kerley, focos de consolidações alveolares difusas com predomínio nos dois terços superiores dos pulmões. Este exame repetido no momento da internação (Figura 14) mostrava nítida piora, com aumento das linhas B de Kerley e do infiltrado intersticial difuso, confluência das consolidações alveolares nos dois terços superiores e surgimento de outras áreas de consolidação nos terços inferiores, bilateralmente.

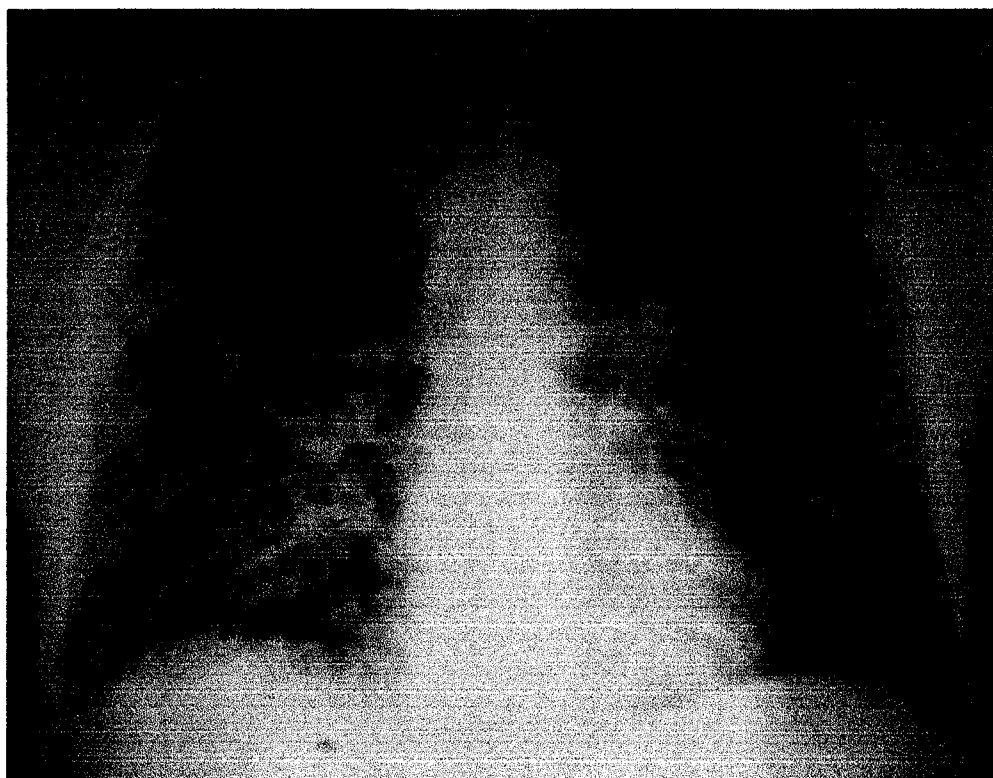


**Figura 12** – Radiografia de Tórax (Frente) na Hantavirose mostrando infiltrado intersticial e consolidações alveolares com predomínio nos dois terços superiores dos pulmões (Paciente 9).





**Figura 13** – Radiografia de Tórax (Perfil) na Hantavirose mostrando infiltrado intersticial e consolidações alveolares predominando nos dois terços superiores dos pulmões (Paciente 9).



**Figura 14** – Radiografia de Tórax na Hantavirose mostrando progressão com confluência das consolidações alveolares nos dois terços superiores dos pulmões e aparecimento de consolidações nos campos pulmonares basais bilateralmente (Paciente 9).

Internado em unidade de terapia intensiva recebeu terapêutica de suporte e antibioticoterapia de largo espectro. Nos primeiros dias o suporte ventilatório necessário para obter uma saturação pelo oxigênio da hemoglobina arterial acima de 90%, foi intenso: FiO<sub>2</sub> de 50 a 70% e PEEP de 18 a 20 cm H<sub>2</sub>O. No terceiro dia de internação o paciente persistia febril, com plaquetopenia estava oligúrico e a creatinina atingiu 5,9 mg/dl, sem resposta ao uso de diurético e hidratação parenteral. Iniciou-se programa de hemodiálise obtendo-se completa recuperação da função renal após dez sessões. Os exames culturais de sangue, urina e aspirado traqueal para bactérias resultaram negativos e os antimicrobianos foram suspensos no quarto dia de internação. Até o 6º dia de internação (11º de doença) o hemograma manteve-se com leucocitose e desvio para esquerda, as plaquetas estavam abaixo de 100 mil/mm<sup>3</sup> e detectava-se discretas alterações no TP e no KTCP. A partir deste dia observou-se exantema morbiliforme generalizado, que regrediu em 96 horas. No 12º dia de internação o paciente pode ser extubado e no 20º dia recebeu alta hospitalar curado. O seqüestro de líquido para o espaço extra vascular foi estimado em mais de 20% do peso corporal. A insuficiência renal foi atribuída à infecção viral, já que não se observou hipotensão ou desidratação que a justificasse e o paciente era previamente hígido.

A pesquisa de anticorpos para leptospira foi negativa e a pesquisa de anticorpos específicos da classe IgM para o Hantavírus Sin Nombre foi positiva. O controle radiológico realizado na alta hospitalar foi normal (Figura 15).

**Dados epidemiológicos:** O paciente residia em área urbana e nas proximidades de pequenas lavouras de milho e cana de açúcar. Nas seis semanas que precederam o início dos sintomas trabalhou em manutenção de máquinas para a indústria de calçado na zona urbana e rural. Nas três semanas que antecederam o início dos sintomas referia ter acampado em região de mata nativa da serra gaúcha. A pesquisa de anticorpos para o Vírus Sin Nombre nos contactantes foi negativa.



**Figura 15** – Radiografia de Tórax (Frente) na Hantavirose mostrando regressão das lesões (Controle na alta hospitalar, Paciente 9).

## **6. DISCUSSÃO**

A SPH descrita no Brasil em 1993 constitui ainda uma moléstia pouco conhecida da classe médica em geral no nosso país. A partir de 1998 o Ministério da Saúde do Brasil divulgou as primeiras orientações sobre seu diagnóstico e prevenção. Em novembro de 1998 foi identificado o primeiro caso no Rio Grande do Sul. Os dezoito primeiros casos ocorridos no Estado do RS, no período de novembro de 1998 a dezembro de 2000, foram aqui revisados e comparados com os dados da literatura.

### **6.1. Limitações do Estudo**

Uma das limitações deste estudo está diretamente relacionada ao seu desenho. O método de colheita de dados foi prospectivo apenas nos dois casos acompanhados pela autora. Nos demais casos, a colheita dos dados foi retrospectiva, já que a investigação partia da notificação da doença confirmada laboratorialmente.

A busca retrospectiva limitou a comparação de alguns dados laboratoriais e radiológicos, os quais não estavam disponíveis em todos os casos. No entanto, ao serem entrevistados posteriormente, familiares dos pacientes, médicos e paramédicos envolvidos no atendimento destes casos de Hantavirose, as informações contidas nos prontuários puderam ser complementadas com muita facilidade. Provavelmente a gravidade, a rapidez de evolução da doença e a raridade dos casos tenha chamado a atenção de profissionais e familiares que respondiam com muita precisão a algumas indagações.

### **6.2. Dados Epidemiológicos**

Neste estudo, a população acometida foi principalmente masculina (94,4%), na faixa etária de trinta a cinquenta anos (média de 39,8 anos). Estes dados são

comparáveis aos observados na literatura. A maior incidência no sexo masculino também foi descrita por Yadon (1998) que encontrou 74% de homens com média de idade de 34 anos entre 83 casos ocorridos na Argentina e por Castillo *et al.* (2001) que identificaram 82% de homens na faixa etária de 19 a 45 anos, no Chile. Williams *et al.* (1997) descreveram uma série de 23 pacientes com SPH residentes no Chaco Paraguai com 70% de homens e média de idade 30 anos. Khan *et al.* (1996b), revisando os primeiros cem casos de Hantavirose dos EUA, encontraram uma média de idade de 34,9 anos, comparável a de nosso estudo, entretanto, com maioria menos evidente de homens (54%).

O predomínio no sexo masculino provavelmente se deve a maior exposição às situações de risco, decorrentes do tipo de atividade desenvolvida na área rural. Até dezembro de 2000 dos 102 casos de SPH notificados no Brasil 80% eram homens. (FUNASA,2001).

Desta série de pacientes com Hantavirose do RS não fazem parte pacientes pediátricos ou adolescentes. Casos pediátricos foram descritos no Brasil em Santa Catarina (FUNASA 2001); Na Argentina, Pini *et al.* (1998) descreveram cinco casos em crianças entre 5 e 11 anos, sendo que três destes evoluíram para óbito. Khan *et al.* (1996b), na revisão dos cem primeiros casos dos EUA, encontraram oito pacientes com idade entre 11 e 16 anos. No Chile, a SPH também tem sido diagnosticada em crianças (Baró *et al.*,1999).

A ausência de pacientes pediátricos na nossa série, pode indicar que no nosso meio as crianças não são expostas às situações de risco, ou que casos de Hantavirose na infância não estão sendo diagnosticados. Para a suspeição diagnóstica nesta faixa etária, um dado epidemiológico que talvez devesse ser valorizado, seria o fato da criança pertencer a uma família de agricultores ou ter algum contato com o ambiente rural e apresentar um quadro clínico de infecção respiratória aguda.

Na distribuição destes 18 casos de Hantavirose do RS ao longo do ano, observou-se um predomínio no segundo semestre, especialmente no mês de

novembro. Entretanto, não foi identificado nenhum fenômeno climático natural excepcional em nosso Estado, que pudesse justificar esta ocorrência. Nos EUA o fenômeno El Niño que precedeu o surto de Hantavirose ocorrido em 1993 foi considerado importante fator para a proliferação de roedores reservatórios do Hantavírus (Parmenter *et al.*, 1999). Um novo surto epidêmico da doença ocorreu nos anos de 1998/99, na mesma região de Four Corners, EUA, também associado ao fenômeno El Niño (Hjelle e Glass, 2000).

Os primeiros casos de Hantavirose no RS foram diagnosticados na região do Planalto Riograndense. Até o final do ano 2000 esta região contribuía com o maior número de casos. A ocorrência da doença em outras regiões do Estado porém, sugere que este predomínio inicial possa ser atribuído a outros fatores que não a distribuição do reservatório. A maior sensibilização da classe médica regional para o diagnóstico da doença poderia ser um destes fatores.

No presente estudo o local provável da contaminação da maioria dos pacientes foi a zona rural ou peri-urbana e uma das atividades de risco mais referidas pelos pacientes foi a colheita e armazenamento de milho e cana de açúcar (82,3%), culturas típicas de pequenas propriedades rurais do Rio Grande do Sul.

No Chile, a semelhança do nosso estudo, as atividades rurais foram consideradas como de risco para a doença em 95% dos casos (Castillo *et al.*, 2001). Em estudo de caso controle, nos EUA, Zeitz *et al.* (1995) também consideraram que atividades rurais como colheita e armazenamento de grãos, assim como limpeza de paiol, são as situações de risco mais importantes para a Hantavirose. Até meados de 2001 a Fundação Nacional de Saúde do Brasil (FUNASA, 2001) computava 121 casos notificados de SPH. Deste total de pacientes, 72% trabalharam na agropecuária ou em outras atividades no meio rural nas semanas que precederam o início da doença. Na Argentina, entretanto, apenas 39% dos pacientes com SPH realizavam atividades rurais (Yadon, 1998).

Outro fator de risco foi o contato com roedores e/ou suas excretas, confirmado em 76,5% dos pacientes no Rio Grande do Sul. Khan *et al.* (1996b) revisando os

primeiros casos de Hantavirose dos EUA verificaram que 69,5% dos pacientes referiam contato com roedores e/ou suas excretas no domicílio ou peri-domicílio. Estes dados são semelhantes aos dos pacientes do nosso estudo, diferem apenas pelo fato de não encontrarmos referência a contato com roedores no ambiente domiciliar. Os dados Nacionais Brasileiros mostram que 70% dos pacientes com Hantavirose referiram contato com roedores (FUNASA, 2001). Situação como desmatamento, descrita em um surto que acometeu 35 madeireiros no Estado do Paraná, foi referida por 41,2% dos nossos pacientes e por aproximadamente 22% de todos os doentes notificados no Brasil até 2001 (FUNASA, 2001).

Não encontramos evidência de transmissão pessoa a pessoa em nosso estudo. Os dois pacientes com Hantavirose pertencentes a mesma família (casos 13 e 14), adoeceram simultaneamente e tiveram fonte única de contaminação, que foi a manipulação de tocas de roedores silvestres. Os demais casos não tiveram relação entre si. No presente estudo, 142 contactantes foram investigados quanto à presença de IgG para o Hantavírus Sin Nombre. Destes contactantes todos, com apenas uma exceção, apresentaram pesquisa de IgG negativa e não tiveram nenhum sintoma sugestivo da doença. Este contactante era familiar de um dos pacientes, e provavelmente se expôs a ambiente contaminado comum ao caso diagnosticado.

A hipótese de exposição a ambiente contaminado comum também foi aventada por Castillo *et al.* (2000) ao observarem situações semelhantes no Chile, onde pequenos brotes familiares fizeram supor a transmissão inter-humana. Estes autores investigaram também profissionais de saúde que tiveram contato com pacientes portadores de Hantavirose e encontram prevalência de anticorpos contra Hantavírus igual à da população em geral. Concluíram, portanto, pela não evidência da transmissão pessoa a pessoa.

Na investigação epidemiológica dos 18 casos do RS descritos neste estudo a equipe médica e paramédica não foi incluída como contactante para pesquisa de anticorpos. Entretanto, Nunes-Araújo *et al.* (1999) investigaram 37 profissionais de saúde no Estado de Minas Gerais, que atenderam pacientes com SPH; os autores não encontraram evidência de transmissão pessoa a pessoa. Especificamente em

relação ao RS, não se tem notícia de qualquer caso de Hantavirose sintomática ou assintomática em profissionais da saúde, relacionada ou não com os pacientes atendidos. Apesar dos nossos dados não sugerirem, não há como excluir, com este estudo, a possibilidade de transmissão inter-humana.

O estudo de Padula *et al.* (1997) foi o único que comprovou a transmissão pessoa a pessoa. Estes autores investigaram um surto com 20 casos de Hantavirose ocorrido na Argentina. Entre eles, foram encontrados casos em profissionais da saúde envolvidos no atendimento direto aos pacientes acometidos por SPH causada pelo vírus Andes. Estes profissionais não utilizaram qualquer tipo de proteção individual. Como o assunto permanece em aberto, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso das precauções universais no atendimento hospitalar aos doentes com Hantavirose.

Na maioria dos nossos casos não se conseguiu estabelecer com exatidão o período de incubação da doença, já que os pacientes cumpriam rotina de trabalho normal nas semanas que precederam o início dos sintomas. Nos casos em que foi possível inferir, este período esteve entre 20 e 41 dias. Este intervalo de tempo foi semelhante ao encontrado por outros autores (Yong *et al.*, 2000; OPS, 1999; Khan *et al.*, 1996).

### **6.3. Sintomas, Sinais e Achados Laboratoriais**

Entre os sintomas e sinais iniciais da doença, febre e mialgias estiveram presentes, respectivamente em 100% e 88,8% dos casos. Sintomas e sinais gastrointestinais como náuseas, vômitos ou dor abdominal estiveram presentes na maioria dos pacientes (61,1 a 77,8%) e fizeram parte da fase inicial da doença. Em pelo menos seis pacientes estes sintomas gastrointestinais foram tão intensos que motivaram a hipótese diagnóstica de abdome agudo. No Brasil, dados fornecidos pela FUNASA (2001), referentes à análise de 74 casos, isto é, 91,2% do total de casos notificados até 2001 e diagnosticados em 10 Estados da Federação, mostram



que 100% dos pacientes tiveram febre, e os diferentes sintomas gastrointestinais ocorreram em 50% a 67% dos pacientes.

A febre foi uma constante também nos casos de Hantavirose por vírus Andes descritos no Chile por Castillo *et al.* (2001). Estes autores encontraram no período prodromico 100% de febre e 45% de sintomas gastrointestinais. Na Argentina todos os casos descritos por Lazaro *et al.* (2000) tiveram febre e até 44% dos pacientes apresentaram algum sintoma gastrointestinal.

Duchin *et al.* (1994), no estudo dos primeiros casos de SPH nos EUA, destacou de forma semelhante, que a febre fazia parte do quadro inicial em 100% do casos e que os pacientes apresentariam posteriormente algum sintoma gastrointestinal como náuseas ou vômitos em 76% das vezes. A dor abdominal foi, porém, menos freqüente (24%) que nos nossos casos (77,8%). Na revisão de 44 casos fatais de SPH por vírus Sin Nombre, Zaki *et al.* (1995) encontraram apenas 7% de pacientes com dor abdominal.

Treze pacientes (72,2%) do nosso estudo apresentaram hipotensão e cinco evoluíram para o choque (27,8%). Sete pacientes tiveram edema periférico e três deles evoluíram para anasarca. A hipotensão foi também um achado comum (61%) nos pacientes com SPH do Chaco Paraguai (William *et al.*, 1997) e naqueles descritos por Lázaro *et al.* (2000) na Argentina, onde 50% dos casos apresentaram esta manifestação clínica. As manifestações cardiovasculares descritas em casos graves de hantavirose incluem choque com índice cardíaco baixo, volume sistólico reduzido e resistência vascular sistêmica elevada. A pressão nas artérias pulmonares é tipicamente normal ou baixa (Hallin *et al.*, 1996).

Embora os casos de nossa série não tenham sido adequadamente avaliados em relação ao comprometimento cardíaco pela hantavirose, a frequência e a gravidade dos achados cardiovasculares, principalmente da hipotensão e do choque, reforçam a posição de outros autores que a denominação mais correta para a SPH seja Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus.

Chama a atenção o elevado número de pacientes com fenômenos hemorrágicos (72,2%) na nossa série de casos. A hematúria macro ou microscópica foi o evento mais freqüente (66,6%). A hemoptise definiu a evolução para o óbito em dois dos cinco pacientes que sofreram este tipo de sangramento. Pelo menos três pacientes tiveram mais de um tipo de hemorragia.

Os pacientes com SPH pelo vírus Sin Nombre descritos nos EUA não apresentaram sangramentos outros, que não a hematúria microscópica (Duchin *et al.*, 1994). Porém os pacientes que tiveram SPH pelo vírus Andes, no Chile, descritos por Castillo *et al.* (2001) e na Argentina, descritos por Lazaro *et al.* (2000) também apresentaram fenômenos hemorrágicos comparáveis aos de nossa série. Os achados clínicos menos freqüentes nos nossos casos como exantema e hiperemia conjuntival também foram descritos na SPH pelo vírus Andes, mas muito raramente para o Sin Nombre.

Outro aspecto importante a ser considerado é o comprometimento renal. Na maioria dos casos descritos nos EUA desde a definição da SPH, os autores salientavam o pouco ou nenhum comprometimento renal com a cepa de Hantavírus Sin Nombre em comparação com o grave envolvimento deste órgão na já conhecida FHSR. Contrariamente ao esperado, em nossa série observamos comprometimento renal na maioria dos pacientes. A uréia e a creatinina estiveram elevadas em 92,3% (n=13) e 86,6% (n=15) dos casos nos quais estes exames estavam disponíveis, respectivamente. O sedimento urinário esteve alterado em 91,6% dos 12 casos pesquisados. Dois pacientes apresentaram insuficiência renal grave, um dos quais foi submetido a hemodiálise e, após 13 dias, recuperou a função renal. O outro paciente foi a óbito por insuficiência respiratória, sem receber terapêutica de suporte.

Não encontramos relato de insuficiência renal grave nos casos de SPH pelo vírus Sin Nombre. Há, entretanto, relato de casos de SPH com insuficiência renal; um causado pelo vírus Black Creek Canal e os outros quatro secundários à infecção pelo vírus Andes, dois descritos no Chile e dois na Argentina. No Chile, Castillo *et al.* (2001) relataram ainda, que além da insuficiência renal de dois dos seus pacientes, 54% deles apresentavam alterações menos graves da função renal. Lazaro *et al.*

(2000) descreveram situação muito semelhante nos casos identificados na Argentina, onde todos os pacientes pesquisados tinham alterações do sedimento urinário, 83% apresentavam uréia elevada e em 56% a creatinina ultrapassava os valores normais. Dois destes pacientes necessitaram de hemodiálise por insuficiência renal aguda. Os mesmos autores sugeriram que um dos mecanismos fisiopatogênicos da insuficiência renal pudesse ser a rabdomiólise. Embasaram sua hipótese no fato de que os pacientes tem mialgias importantes e freqüentemente apresentam elevação da creatina-fosfoquinase (CPK).

Em quatro dos nossos casos a CPK foi dosada. O valor foi normal justamente no paciente que apresentou insuficiência renal grave; o paciente que apresentou um dos valores mais altos de CPK tinha função renal normal e em outro, com CPK elevada, observou-se comprometimento renal leve. Apesar de haver relato de casos de FHSR no continente Americano, os pacientes da nossa série que tiveram comprometimento renal grave não apresentaram qualquer tipo de sangramento importante que pudesse caracterizar esta síndrome.

Estas observações mostram que a apresentação clínica dos nossos pacientes se assemelha muito mais aquela descrita para os casos de Hantavirose pelo Vírus Andes do que pelo Vírus Sin Nombre. Isto faz supor que também a cepa de Hantavírus circulante no nosso Estado tenha características genéticas mais semelhantes ao vírus Andes do que ao Sin Nombre. Entretanto, qualquer conclusão a este respeito só será possível com a identificação da(s) cepa(s) de Hantavírus que ocorre(m) no Rio Grande do Sul.

Por outro lado há casos de febre hemorrágica com síndrome renal com comprometimento pulmonar (Linderholm *et al.*, 1997). Considerando estes relatos poderíamos dizer que alguns pacientes da América Latina têm um quadro clínico que está entre os dois polos de variação da Hantavirose (FHSR e SPH). Por um lado ficam evidentes características que lembram a FHSR, como as hemorragias e a insuficiência renal, mas por outro lado ocorre comprometimento pulmonar grave, raramente visto na FHSR e presente na SPH.

Outros achados laboratoriais na nossa série foram: Hematócrito acima de 50% e hemoglobina acima de 17mg/dl em 61% dos pacientes e plaquetopenia em 75% dos casos. Em todos os pacientes que tiveram plaquetopenia a contagem estava abaixo de 100 mil plaquetas. A leucocitose estava presente em 77,7% dos casos e o desvio para esquerda em 44,4% dos pacientes. Estes dados estão de acordo com os já descritos anteriormente para a Hantavirose por vírus Andes ou Sin Nombre (Williams *et al.*, 1997; Duchin *et al.*, 1994; Hallin *et al.*, 1996).

A hiperglicemia e a hipoalbuminemia vistas em 100% dos pacientes investigados em nossa série são comuns nas infecções por Hantavírus. A hiponatremia e a hiperpotassemia, assim como o aumento de aminotransferases e as alterações da coagulação encontrados em nossos pacientes são comparáveis aos já referidos nas séries anteriormente publicadas (Lazaro *et al.*, 2000; Castillo *et al.*, 2001).

As características do derrame pleural não foram investigadas nos casos da presente série, uma vez que, na maioria das vezes, o derrame era acompanhado de sinais evidentes de edema pulmonar. Entretanto, Bustamante *et al.* (1997) descreveram que, no curso inicial da SPH, o derrame pleural é transudativo, enquanto que tardiamente o mesmo caracteriza-se por um conteúdo proteico aumentado.

A hipoxemia foi um dado importante na maioria dos pacientes. A saturação estava baixa em 13 dos 14 casos com esta avaliação na admissão hospitalar. Três outros pacientes morreram em insuficiência respiratória sem ter realizado gasometria arterial. Marcado comprometimento pulmonar, determinando hipoxemia, foi descrito em todos os casos no início da epidemia dos EUA e nos relatos posteriores nos diferentes países (Duchin *et al.*, 1994; Ketai *et al.*, 1994; Zaki *et al.*, 1995; Castillo *et al.*, 2001). Os casos leves sem hipoxemia importante só mais tarde começaram a ser diagnosticados (Baró *et al.*, 1999).

#### 6.4. Estudo radiológico

O comprometimento pulmonar ficou evidente a partir do quinto dia de doença com o surgimento da tosse e/ou dispnéia em quase noventa por cento dos pacientes de nossa série. No exame radiológico realizado em 17 pacientes do nosso estudo observou-se inicialmente um comprometimento intersticial difuso, com rápida evolução para um padrão alveolar na maioria dos pacientes. O derrame pleural unilateral ou mais freqüentemente bilateral foi encontrado em 13 casos. Linhas septo linfáticas foram vistas em 53% dos pacientes. Quando comparamos estes dados com aqueles descritos por outros autores verificamos semelhança no padrão radiológico.

Castillo *et al.* (2001) encontrou infiltrado intersticial e linhas B de Kerley em 100% dos casos. A evolução para edema agudo de pulmão ocorreu em até 24 horas naqueles doentes que foram a óbito. Ketai *et al.* (1994) ao revisar 16 casos do início da epidemia nos EUA verificaram que 88% dos pacientes apresentavam infiltrado intersticial difuso bilateral. Destes pacientes, 69% evoluíram para comprometimento alveolar bilateral difuso em até 48 horas.

Zaki *et al.* (1995), ao revisarem os achados radiológicos de pacientes que foram a óbito, encontraram infiltrado intersticial difuso bilateral em 100% dos pacientes que tinham radiograma de tórax disponível. O derrame pleural foi identificado em 28,6% destes casos. Numa série descrita no Paraguai foi relatado infiltrado intersticial difuso bilateral em 100% dos pacientes e derrame pleural em 43% dos casos (Williams *et al.*, 1997). Uma associação entre gravidade das alterações radiológicas e prognóstico na SPH foi descrita recentemente (Boroja *et al.*, 2002).

Três dos nossos pacientes não tiveram comprometimento pulmonar grave. Dois deles não necessitaram de oxigenoterapia. O terceiro era um paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e esteve em ventilação mecânica durante dois dias por comprometimento do sistema nervoso central e não por doença pulmonar aguda grave. Casos com comprometimento pulmonar leve, como estes observados em nossa série, também foram descritos por vários autores, tanto para o vírus Sin

Nome como para o vírus Andes. Acredita-se que estes casos representem apenas um espectro de variação da doença caracterizado-se por doença mais leve, ainda pouco diagnosticada e não uma exceção à regra. Episódios de hemoptises como vistos em nossos pacientes, porém, só foram descritos em outras séries para o vírus Andes (Baró *et al.*, 1999).

## **6.5. Tratamento**

A maioria dos pacientes da nossa série eram portadores de doença grave. As hipóteses diagnósticas na internação dos pacientes foram septicemia, pneumonia comunitária grave, leptospirose, encefalite viral e, em dois casos, SPH. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia de largo espectro, apesar de considerada a hipótese de doença viral.

A terapêutica de suporte foi instituída de acordo com a gravidade do caso e os recursos disponíveis no local de atendimento definitivo dos pacientes. Alguns pacientes foram transferidos de unidades de saúde periféricas para hospitais regionais. Todos estiveram hospitalizados e apenas dois não necessitaram de cuidados intensivos por insuficiência respiratória.

As drogas vasopressoras e a criteriosa hidratação dos pacientes auxiliaram no tratamento do choque, sem piorar o edema pulmonar. Estes cuidados aliados a uma adequada assistência ventilatória parece-nos ter contribuído de forma decisiva para a recuperação dos pacientes. Estas observações estão de acordo com o descrito na literatura (Simpson, 1998). Adicionalmente, corroboram para a hipótese de que o principal mecanismo fisiopatogênico responsável pelo edema pulmonar é o aumento da permeabilidade dos capilares, permitindo o extravasamento de líquido para o espaço extravascular.

Observamos em nossa série, que a ventilação mecânica é terapêutica de suporte imprescindível nos casos graves da SPH. A rapidez com que os pacientes evoluem para edema pulmonar, acompanhado ou não de choque, exige um manejo

atento da infusão de líquidos e da definição dos parâmetros da assistência ventilatória. O tempo médio de ventilação dos pacientes que se recuperaram sem sofrerem complicações hospitalares foi de 8,2 dias. Concomitante à saída do respirador está a melhora de outras alterações clínicas, como febre e diurese, e laboratoriais como a normalização das plaquetas, do leucograma e da função renal, entre outros.

Outras medidas terapêuticas foram utilizadas na nossa série de casos. Não foi possível definir se o corticóide administrado a sete pacientes influenciou na evolução da doença. O uso destas drogas continua controverso na literatura (Horwitz *et al.*, 1997). A hemodiálise foi indicada para dois pacientes e instalada em um deles, que recuperou a função renal após dez sessões. O outro paciente evoluiu para óbito por insuficiência respiratória rapidamente progressiva. Nenhum dos pacientes desta série recebeu ribavirina, droga considerada como boa opção nos casos de FHSR, porém ainda de uso discutível na SPH (Huggins *et al.*, 1991; Chapman *et al.*, 1999).

## **6.6. Duração dos Sintomas e Evolução**

A Síndrome Pulmonar por Hantavírus é uma doença de rápida progressão. Os pacientes desta série procuraram assistência médica em média com 5,6 dias de doença. O óbito ocorreu nas primeiras 24h em seis dos sete casos. A letalidade foi de 38,9% bem menor do que os 76% observados no início da epidemia nos EUA. No Brasil, a taxa de letalidade inicial dos 17 primeiros casos (identificados até novembro de 1998) foi de 86%.

Provavelmente a adequação do tratamento de suporte, devido ao melhor conhecimento da fisiopatogenia da doença, assim como a identificação de casos mais leves têm contribuído para diminuir esta taxa em todos os países. Mas há relatos onde o número de óbitos foi pequeno já nos primeiros casos diagnosticados da doença. Exemplo a ser citado é a série de 23 pacientes descrita por William *et al.* (1997) no Paraguai onde a letalidade foi de 8,7% e, no Brasil, o vizinho Estado de

Santa Catarina, onde até meados do ano de 2001 a taxa de letalidade era zero (FUNASA, 2001).

Um fator importante na duração do tempo de internação é o surgimento de complicações durante a internação hospitalar. Os pacientes que tiveram complicações hospitalares, especialmente as infecciosas, permaneceram um tempo maior internados (até 45 dias) em comparação com os pacientes com doença grave, porém sem outras intercorrências clínicas (tempo médio de internação de 12 dias).

A forma de apresentação da doença nos diferentes pacientes desta série de dezoito casos permitiu observar o espectro de variação clínica da SPH. Ocorreram casos leves, moderados e graves. Aspectos poucos usuais da doença, e alguns não descritos em determinados países, como os sangramentos e a insuficiência renal grave, foram observados na nossa série. Sintomas neurológicos como agitação psicomotora e alterações do sensório, já descritos em outras séries, também foram observados em nossos casos.



## CONCLUSÕES

1. A Síndrome Pulmonar por Hantavírus acometeu especialmente homens, na faixa etária produtiva. A zona rural foi o provável local de contaminação dos pacientes e as atividades de risco mais freqüentemente associadas à SPH foram colheita e armazenamento de grãos e contato com roedores.
2. A SPH caracterizou-se por um quadro febril agudo com manifestações sistêmicas e respiratórias, podendo cursar com distúrbios hemorrágicos e, infreqüente, insuficiência renal grave.
3. As anormalidades laboratoriais mais freqüentemente observadas na SPH foram leucocitose, elevação do hematócrito, trombocitopenia, aumento da creatinina sérica, hipoalbuminemia e hiperglicemia.
4. As anormalidades mais freqüentemente observadas na radiografia do tórax foram infiltrado intersticial, consolidações alveolares e derrame pleural, compatíveis com edema pulmonar não cardiogênico.
5. Casos graves evoluíram com edema pulmonar, rapidamente progressivo e potencialmente fatal. A letalidade associada à SPH foi elevada (38,9%).
6. Os contactantes assintomáticos dos pacientes com SPH, apresentaram pesquisa negativa para anticorpos (IgG) contra o Vírus Sin Nombre, com exceção de um indivíduo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBOTT, D.K.; KSIAZEK, G.T.; MILLS, N.J. Hantavirus: Long-Term Hantavirus Persistence in Rodent Populations in Central Arizona. **Centers for Disease Control and Prevention: Emerging Infections Diseases – Past Issue**; 5(1):01-15, 1999.
2. ARAVENA M.M. Infecciones por virus hanta: una nueva amenaza. **Pediatr. Dia**; 13(2):108-112, 1997.
3. BARCÁN, L.; CLARA, L.; LIVELLARA, B.; ENRÍA, D. Síndrome pulmonar por hantavirus en Capital Federal. **Infectol Microbiol Clin**; 9(1):27-30, 1997.
4. BARÓ, M.A.; VERGARA J.O.; NAVARRETE M.C. Hantavirus en Chile: revisión y análisis de casos desde 1975. **Rev Méd Chile**; 127(12):1513-1523, 1999.
5. BHARADWAJ, M.; NOFCHISSEY, R.; GOADE, D. *et al.* Humoral Immune Responses in the Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. **J Infect Dis**; 182:43-48, 2000.
6. BOROJA, M.; BARRIE, J.R.; RAYMOND, G.S. Radiology findings in 20 patients with Hantavirus pulmonary syndrome correlated with clinical outcome. **Am J Roentgenol**; 178(1):159-63, 2002.
7. BOSTIK, P.; WINTER, J.; KSIAZEK, G.T. *et al.* Dispatches: Sin Nombre Virus (SNV) Ig Isotype Antibody Response during Acute and Convalescent Phases of Hantavirus Pulmonary Syndrome. **Centers for Disease Control and Prevention: Emerging Infections Diseases - Past Issue**; 6 (2): 184-18, 2000.

8. BUSTAMANTE, E.A.; LEVY, H.; SIMPSON, S.Q. Pleural fluid characteristics in Hantavirus Pulmonary Syndrome. **Chest**; 112(4): 1133-1136, 1997.
9. CANTONI, G.; LAZARO, M.; RESA, A. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Province of Rio Negro, Argentina, 1993-1996. **Rev Inst Med Trop S Paulo**; 39 (4):191-196, 1997.
10. CANTONI, G. Hantavirus en la Argentina: Casos notificados hasta el 28-01-99. **Dirección Nacional de Medicina Sanitaria (Dirección de Epidemiología)**: 01-06, 1999.
11. CASTILLO, C.; NARANJO, J.; OSSA, G. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus en 21 adultos en la IX Región de Chile. **Rev Chil Infectología**; 17(3):241-247, 2000.
12. CASTILLO, C.; MARDONES, J.; VILLAGRA, E. Prevalencia de anticuerpos anti-hantavirus en personal de salud en contacto directo con pacientes portadores del síndrome pulmonar por hantavirus, Temuco, 1997 a 1999. **Rev Méd Chile**; 128(7):735-739, 2000.
13. CASTILLO, C.; NARANJO, J.; SEPÚLVEDA, A. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome due to Andes Virus in Tenuco, Chile. **Chest**; 120:548-554, 2001.
14. CHAPMAN, L.E.; MERTZ, G.J.;PETERS, C.J. *et al.* Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. **Antivir Ther**; 4(4):211-219,1999.
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Clinical Disease Manifestations. **National Center for Infectious Diseases Special Pathogens Branch - All About Hantavirus**: Disponível online: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps>; acessado em junho de 2002.

16. CROWLEY, R.M.; KATZ, W.R.; KESSLER, R. *et al.* Successful treatment of adults with severe Hantavirus Pulmonary Syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. **Crit Care Med**; 26 (2):409-414, 1998.
17. DALY, T. Barnes-Jewish Hospital Laboratory Reference Values: In AHYA, S.N. FLOOD, K.; PARONIOTHI, S. **The Washington Manual of Medical Therapeutics**, 30<sup>a</sup> ed., Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins, .p. 577-583, 2001.
18. DUCHIN, S.J.; KOSTER, T.F.; PETERS, J.C. *et al.* and THE HANTAVIRUS STUDY GROUP. Hantavirus Pulmonary Syndrome: A Clinical Description of 17 Patients with a Newly Recognized Disease. **N Engl J Med**; 330 (14):949-955, 1994.
19. FUNASA – Disponível online: <http://www.funasa.gov.br>, acessado em agosto de 2002.
20. FRAMPTON, W.J.; LANSER, S.; NICHOLS, R.C.; ETTESTAD, J.P. Sin Nombre Virus Infection. **Lancet**; 346(8977):781-782, 1995.
21. FOUCAR, K.; NOLTE, B.K.; FEDDERSEN, M.R. *et al.* Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome in The Southwestern United States Response of Pathologist and Other Laboratorians. **Am J Clin Pathol**; 101 (4 Suppl.1):S1-S5, 1994.
22. GALENO A., HÉCTOR; VILLAGRA C., ELIERCER; FERNÁNDEZ O., JORGE *et al.* Infección por hantavirus en humanos: experiencia del laboratorio de referencia para enfermedades infecciosas emergentes. **Rev Chil Infectología**; 17(3):216-219, 2000.
23. GAVRILOVSKAYA, N.I.; SHEPLEY, M.; SHAW, R. *et al.*  $\beta_3$  integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. **Proc Natl Acad Sci**; 95:7074-7079, 1998.

24. GERKE, P.; WICHMANN, D.; SCHÖNERMARCK, U. *et al.* Lack of evidence for an association between hantavirus infections and Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and giant cell arteritis. **Rheumatology**; 39:1424-1425, 2000.
25. GILSON, J.G.; MACIULLA, A.J.; NEVILS, G.B. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome Complicating Pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**; 171(2): 550-554, 1994.
26. GLIGIC, A.; DIMKOVIC, N.; XIÃO, S-Y. *et al.* Belgrade Virus: A New Hantavirus Causing Severe Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome in Yugoslavia. **J Infect Dis**; 166(1):113-120, 1992.
27. GRIESE, E. Infecção Humana por Hantavirus nas Américas. **Dissertação Apresentada à Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia.** São Paulo. 116p, 2000.
28. HALLIN, W.G.; SIMPSON, Q.S.; CROWELL, E.R. *et al.* Cardiopulmonary Manifestations of Hantavirus Pulmonary Syndrome. **Crit Care Med**; 24(2):252-258, 1996.
29. HIERL, J.; SANTLEBEN, W.; HILLEBRAND, G. *et al.* Prevalence of Hantavirus Antibodies in Patients with Acute or Chronic Renal Disorders as well as with Vasculitis. **Nieren Hochdruck**; 25:31-3. 1996
30. HINDRICHSEN, S.; MEDEIROS DE ANDRADE, A.; CLEMENT, J. *et al.* Hantavirus Infection in Brazilian Patients from Recife with Suspected Leptospirosis. **Lancet**; 341 (8836):50, 1993.
31. HINRICHSEN, L. S.; GODOI, M. A. T. J. Doença por Hantavirus. **Rev Ass Med Brasil**; 42(4):237-241, 1996.
32. HJELLE, B.; TORREZ-MARTINEZ, N.; KOSTER, T. F. *et al.* Epidemiologic Linkage of Rodent and Human Hantavirus Genomic Sequences in Case

- Investigations of Hantavirus Pulmonary Syndrome. **J Infect Dis**; 173(4): 781-786, 1996.
33. HJELLE, B.; GLASS, E. G. Outbreak of Hantavirus Infection in the Four Corners Region of the United States in the Wake of the 1997-1998 El Niño-Southern Oscillation. **J Infect Dis**; 181:1569-1573, 2000.
34. HOOPER JW; KAMRUD KI; ELGH F; CUSTER D; SCHMALJOHN CS. DNA vaccination with hantavirus M segment elicits neutralizing antibodies and protects against Seoul virus infection. **Virology**; 255(2): 269-278, 1999.
35. HOWARD, J.M.; DOYLE, J.T.; KOSTER, T.F. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome in Pregnancy. **Clin Infect Dis**; 29:1538-1544, 1999.
36. HORWITZ, I.C.; THOMPSON L.M.; LUCHSINGER, V.F. *et al.* Infección por hantavirus: orientaciones generales para el diagnóstico y manejo de pacientes hospitalizados por sospecha o confirmación de síndrome pulmonar por hantavirus. **Rev Chil Infectología**; 14(2):74-82. 1997.
37. HUGHES, L.A.; FRIEDMAN, R. Evolutionary Diversification of Protein-Coding Genes of Hantaviruses. **Mol Biol Evol**; 17(10):1558-1568, 2000.
38. HUGGINS, W.J.; HSIANG, M.C.; COSGRIFF, M.T. *et al.* Prospective, Double-Blind, Concurrent, Placebo-Controlled Clinical Trial of Intravenous Ribavirin Therapy of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. **J Infect Dis**; 164(6):1119-1127, 1991.
39. INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Informe Técnico sobre Hantavírus. Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac" Divisão de Zoonoses Instituto Adolfo Lutz: 01-12, 1999.
40. IVERSSON, B.L. Infecção Humana por Hantavírus no Brasil. Região Sudeste. Tese Apresentada à Universidade de São Paulo para a obtenção do Grau

**de Livre-Docente, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia. São Paulo. 54 p., 1990.**

41. IVERSSON, L.B.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A.; ROSA, B.D.M. *et al.* Infecção Humana por Hantavírus no Sul e Sudeste do Brasil. **Rev Ass Med Brasil**; 40(2):85-92, 1994.
42. JOHNSON, M.A.; DE SOUZA, M.T.L.; FERREIRA, B.I. *et al.* Genetic Investigation of Novel Hantaviruses Causing Fatal HPS in Brazil. **J Med Virology**; 59:527-535, 1999.
43. JOHNSON, M. A. BOWEN, M.D.; KSIAZEK, T.G. Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. **Virology** 238:115-27. 1998
44. KETAI, H.L.; WILLIAMSON, R.M.; TELEPAK, J.R. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome: Radiographic Findings in 16 Patients. **Radiology**; 191(3):665-668, 1994.
45. KETAI, L.H.; KELSEY, C.A.; JORDAN K. *et al.* Distinguishing hantavirus pulmonary syndrome from acute respiratory distress syndrome by chest radiography: are there different radiographic manifestations of increased alveolar permeability? **J Thorac Imaging**; 13 (3):172-177, 1998.
46. KHAIBOULLINA, F.S.; NETSKI, M.D.; KRUMPE, P.; JEOR, S.T. Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha on Sin Nombre Virus Infection in Vitro. **J Virol**; 74 (24):11966-11971, 2000.
47. KHAN, S.A.; KSIAZEK, G.T.; PETERS, J.C. Hantavirus Pulmonary Syndrome. **Lancet**; 347(9003):739-741, 1996.
48. KHAN, S.A.; KHABBAZ, F.R.; ARMSTRONG, R.L. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome: The First 100 US Case. **J Infect Dis**; 173(6): 1297-1303, 1996.

49. KIM, H.S.; KIM, S.; LEE, S.J. *et al.* Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: MR Imaging of the Kidney. **Radiology**; 175(3):823-825, 1990.
50. LÁZARO, M.E.; RESA, A. Historia de la identificación del síndrome pulmonar por Hantavirus en el sur andino argentino. **Medicina (B.Aires)**; 57(5):642-643, 1997.
51. LÁZARO, M. E.; RESA, A.; BARCLAY, C.M. *et al.* Síndrome pulmonar por Hantavirus en el Sur Andino Argentino. **Medicina (B.Aires)**; 60(3):289-301, 2000.
52. LEE, H.W. Global update on distribution of haemorrhagic fever with renal syndrome and hantaviruses. **Virus Inf Exch New**; 5(3):82-84, 1988.
53. LEE, H.W.; LEE, W.P.; JOHONSON, K.M. Isolation of the Etiologic Agent of Korean hemorrhagic fever. **J Infect Dis**; 137:298-308, 1978.
54. LeDUC, W.J.; SMITH, A.G., CHILDS, E.J. *et al.* Global survey of antibody to Hantaan-related viruses among peridomestic rodents. **Bulletin of the World Health Organization**; 64 (1):139-144, 1986.
55. MASCARENHAS-BATISTA, V.A.; ROSA, da T.S.E.; KSIAZEK, G.T. *et al.* Anticorpos Anti-hantavírus em Escolares de Salvador, Bahia. **Rev Soc Bras Med Trop**; 31 (5):433-440, 1998.
56. MERTZ, G.J.; VIAL, P.A. Emergencia del síndrome cardiopulmonar por hantavirus en las Américas. **Rev Chil Infectología**; 17(3):181-5, 2000.
57. NICHOL, T.S.; SPIROPOULOU, F.C.; MORZUNOV, S. *et al.* Genetic Identification of Hantavirus Associated with an Outbreak of Acute Respiratory Illness. **Science**; 262:914-917, 1993.



58. NUNES-ARAÚJO, F.R.F.; NISHIOKA, A.S.; FERREIRA, B.I. *et al.* Absence of Interhuman Transmission of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Minas Gerais, Brazil: Evidence from a Serological Survey. **Clin Infect Dis**; 29:1588-1589, 1999.
59. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Hantavirus en las Americas: Guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. **Cuaderno Técnico N°47**, Washington, E.U.A., 66p., 1999.
60. PAAKKALA, A.; MUSTONEN, J.; VIANDER, M. *et al.* Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. **Clin Nephrology**; 53(6):424-431, 2000.
61. PADULA, P.J.; EDELSTEIN, A.; MIGUEL, S.D.L. *et al.* Brote epidemico del síndrome pulmonar por Hantavirus en la Argentina: evidencia molecular de la transmisión persona a persona del virus Andes. **Medicina (B.Aires)**; 58(supl.1):27-36, 1997.
62. PAI, K.R.; BHARADWAJ, M.; LEVY, H. *et al.* Absence of Infection in a after Possible Exposure to Sin Nombre Hantavirus in Breast Milk. **Clin Infect Dis**; 29:1577-1579, 1999.
63. PARISI, M.N.; ENRÍA, D.A.A.; PINI, N.C. *et al.* Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. **Medicina (B.Aires)**; 56(1):1-13, 1996.
64. PARMENTER, C.A.; YATES, T.L.; PARMENTER, R.R.; DUNNUM, J.L. Statistical sensitivity for detection of spatial and temporal patterns in rodent population densities. **Emerg Infect Dis**; 5(1):118-25, 1999.
65. PARTANEN, S.; KAHANPÄÄ, K. Infection With The Puumala Virus In Pregnancy. Case Report. **B J Obst Gynaecology**; 97(3):274-275, 1990.

66. PENSIERO, M.; SHAREEEFKIN, J.; DIEFFENBACH, C.; HAY, J.H. Hantaan virus infection of human endothelial cells. **J. Virol**; 66:5929-5936, 1992.
67. PETERS, C.J.; SIMPSON, G.L.; LEVY H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. **Annu Rev Med**; 50:531-45, 1999.
68. PINI, C.N.; RESA, A.; LAIME del J. G. *et al.* Dispatches: Hantavirus Infection in Children in Argentina. **Centers for Disease Control and Prevention: Emerging Infections Diseases - Past Issue**; 4(1):01-05, 1998.
69. RAMOS, M.M.; HJELLE, B.; OVERTURF, D.G. Sin Nombre hantavirus disease in a ten-year-old boy and his mother. **Ped Infect Dis J**; 19(3):248-250, 2000.
70. SANTOS, M.V. Leptospirose e Síndrome Pulmonar por Hantavirus. **Rev Ass Med Brasil**; 40(3):225-227, 1994.
71. SANTOS, V.M. Doença respiratória aguda pelo Hantavirus Four Corners. **Rev Soc Bras Med Trop**; 28(1):59, 1995.
72. SCHMALJOHN, C.; HJELLE, B. Synopses: Hantaviruses: A Global Disease Problem. **Centers for Disease Control and Prevention: Emerging Infections Diseases - Past Issue 3 (2)**: 95-105, 1997.
73. SEIJO, A.C. Patogenia, fisiopatología, manifestaciones clinicas y tratamiento del síndrome pulmonar por Hantavirus. **Medicina (B.Aires)**; 58(supl.1):19-24, 1998.
74. SINNOTT, T.J.; GREENE, N.J.; KIM, E.; GOMPF, S. Hantavirus: An Old Bug Learns New Tricks. **Infect Control Hospital Epidemiology**; 14(11):661-664, 1993.

75. SILVA, V.M.; VASCONCELOS, J. M.; HIDALGO, R.T.N. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome. Report of the First Three Cases in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Med Trop S Paulo**; 39(4):231-234, 1997.
76. SIMPSON, Q.S. Hantavirus pulmonary syndrome. **Heart Lung**; 27(1):51-57, 1998.
77. SOZA G.C.; LORCA, P.O.; PUEBLA MOLINA, S. *et al.* Síndrome pulmonar por hantavirus en población infantil en Chile: Regiones IX y X, 1998-2000. **Rev Chil Infectología**; 17(3):248-57, 2000.
78. TCHOULAMJAN, A. Hantaviriosis. **Prensa Méd Argent**; 84(1):84-86, 1997.
79. TERAJIMA, M.; HENDERSHOT, D.J.; KARIWA, H. *et al.* High Levels of Viremia in Patients with the Hantavirus Pulmonary Syndrome. **J Infect Dis**; 180:2030-2034, 1998.
80. TORREZ-MARTINEZ, N.; BHARADWAJ, M.; GOADE, D. *et al.* Dispatches: Bayou Virus – Associated Hantavirus Pulmonary Syndrome in Easter Texas: Identification of Rice Rat, *Oryzomys palustris*, as Reservoir Host. **Centers for Disease Control and Prevention: Emerging Infectious Diseases – Past Issue 4(1):105-111**, 1998.
81. VINCENT, J. M.; QUIROZ, E.; GRACIA, F. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome in Panama: Identification of Novel Hantaviruses and their likely Reservoirs. **Virology**; 277:14-19, 2001.
82. VITEK, C.R.; BREIMAN, R.F.; KSIAZEK, T.G. *et al.* Genetic Diversity of Hantaviruses Isolated in China and Characterization of Novel Hantaviruses Isolated *Niviventer confucianus* and *Rattus rattus*. **Virology**; 278:332-345, 2000.

83. WEISSENBACHER, M.C; MERANI, M.S; HODARA, V.L. *et al.* Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. **Medicina (B.Aires)** 50(1):43-46, 1990.
84. WILLIAMS, J.R.; BRYAN, T.R.; MILLS, N.J. *et al.* An Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome in Western Paraguay. **Am Soc Trop Med Hyg**; 57(3):274-282, 1997.
85. YADON, Z. Epidemiologia del sindrome pulmonar por hantavirus en la Argentina (1991-1997). **Medicina (B.Aires)**; 58(supl.1):25-26, 1998.
86. YOUNG, J.C.; HANSEN, G.R. GRAVES, T.K. *et al.* The incubation period of ,hantavirus pulmonary syndrome. **Am J Trop Med Hyg**; 62(6):714-717. 2000.
87. YOUNG JC; MILLS JN; ENRIA DA; DOLAN NE; KHAN AS; KSIAZEK TG. New World hantaviruses. **Br Med Bull (ENGLAND)** 54 (3): 659-63. 1998.
88. ZAKI, R.S.; GREER, W.P.; COFFIELD, M.L. *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome Pathogenesis of an Emerging Infectious Disease. **Am J Pathol**; 146(3):552-579, 1995.
89. ZAVASKY, M.-D.; HJELLE, B.; PETERSON, C.M. *et al.* Acute Infection with Sin Nombre Hantavirus without Pulmonary Edema. **Clin Infect Dis**; 29: 664-666, 1999.
90. ZEITZ, S.P.; BUTLER, C.J.; CHEEK, E.J. *et al.* A Case-Control Study of Hantavirus Pulmonary Syndrome During an Outbreak in the Southwestern United States. **J Infect Dis**; 171:864-870, 1995.

**Anexo II - Sintomas e Sinais em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS**

Sintoma/ sinal	Número do caso																	
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	%		Fr															
Febre	100	18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Calafrios	16,6	3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sudorese	55,5	10	S	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	S	S
Cefaléia	66,6	12	S	S	N	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S
Mialgias	88,9	16	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S
Tonturas	50,0	9	S	S	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S
Palidez	33,3	6	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
Artralgias	22,2	4	N	N	S	N	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Dor Lombar	38,9	7	N	N	N	S	N	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S
Dor Torácica	16,6	3	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N
Tosse Seca	83,3	15	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Dispnéia	88,9	16	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N
Cianose	66,6	12	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N
Dor Abdominal	77,8	14	N	S	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Anorexia	44,4	8	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S
Diarréia	50,0	9	N	S	N	N	N	S	N	S	N	S	N	N	S	S	N	S
Náuseas	61,1	11	N	S	S	N	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Vômitos	82,2	13	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S
Edema Periférico	38,9	7	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N
Edema Generalizado	16,6	3	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Oligúria	38,9	7	S	N	N	N	S	N	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N
Poliúria	61,1	11	N	N	S	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	N	S
Polidipsia	16,6	3	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Hematêmese	5,5	1	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
Hemoptise	27,7	5	S	N	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
Agitação	55,5	10	S	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S	N	N	S	S	N
Alt. Sensório	22,2	4	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	S	N	N	S	N	N
Rubor Facial	11,1	2	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hiperemia Conjuntival	27,7	5	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N
Choque	27,7	5	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
Hipotensão	82,2	13	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	N

Nº do CASO	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Sintoma/ sinal																		
	% Fr																	
Cansaço	55,5	10	S	N	N	N	N	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S
Insônia	22,2	4	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N
Melena	5,5	1	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Exantema	5,5	1	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Bradycardia	5,5	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Prurido	5,5	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
Soluços	5,5	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N
Sufusão conjuntival	11,1	2	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
Pirose	5,5	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
Hepatomegalia	11,1	2	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Esplenomegalia	11,1	2	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N

Fr= frequência, N= não apresentou, S= sim apresentou.

**Anexo III - Sinais vitais e saturação da hemoglobina pelo oxigênio no sangue arterial no momento da internação em 18 pacientes com Hantavirose entre nov. 1998 e dez. 2000, no RS.**

Nº do Caso	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Sinal																		
Temp, Axilar (°C)	40,0	35,0	39,4	38,2	SD	SD	SD	36,0	39,0	39,0	39,5	39,3	39,5	40,0	38,8	SD	38,5	39,3
Freq, Cardíaca (bpm)	200	142	112	104	146	SD	104	152	160	136	90	120	128	SD	108	132	96	108
Freq, Respiratória (mrm)	SD	26	40	32	SD	PR	42	36	48	28	32	SD	48	SD	28	20	24	28
Pressão arterial (mmHg)	0/0	0/0	80/45	90/60	110/70	80/40	80/40	120/80	90/60	0/0	90/70	90/60	70/50	130/80	95/50	90/70	100/60	100/60
Saturação da Hb (%)	89	87	72	73	84	70	89	82	77	79	88	SD	66	SD	88	SD	SD	92

°C = grau Celsius, bpm = batimentos por minuto, mrm = movimentos respiratórios por minuto, mmHg = milímetros de mercúrio, Hb=hemoglobina, SD = sem o dado, PR = parada respiratória

### Anexo IV - Exames laboratoriais em 18 pacientes com Síndrome Pulmonar por Hantavírus

Exame laboratorial:	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Unidade																		
Hematócrito	55,9	56,4	43,7	55,0	56,0	58,0	37,0	56,0	59,2	61,1	54,8	46,0	65,0	50,0	43,8	56,9	46,7	42,0
Hemoglobina	19,9	18,8	14,3	18,2	18,0	19,0	12,0	18,5	19,1	19,8	18,0	15,7	21,6	16,6	14,5	20,9	17,0	14,1
Hemócitos T.	16,3	23,1	10,6	12,0	13,1	18,2	15,0	5,8	17,4	33,5	14,7	6,3	32,8	10,1	22,2	17,0	21,3	6,2
Eosinófilos	%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	2	1
Metamiel.	%	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bastonetos	%	75	9	33	9	3	1	4	14	22	13	13	4	5	2	4	5	1
Segmentados	%	12	82	45	71	80	80	87	74	66	69	72	73	77	55	70	81	71
Monócitos	%	1	2	0	1	2	8	2	2	0	4	2	4	3	2	6	3	4
Linfócitos	%	11	7	18	18	15	11	7	10	7	13	12	18	15	40	20	10	18
Limf. Atípicos	%	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	1	0	0
Plaquetas	X10/mm <sup>3</sup>	40	Sd	42	92	160	Sd	208	Sd	50	15	72	33	Sd	73	Sd	253	59
Tempo de prótombina	Seg.	Sd	19	Sd	Sd	Sd	14	Sd	Sd	20	Sd	Sd	18	Sd	Sd	Sd	14	Sd
Atividade de prótombina	%	Sd	48	Sd	Sd	Sd	68	Sd	Sd	50	41	Sd	48	Sd	Sd	79	Sd	74
T.parcial trombotastina	Seg.	Sd	120	Sd	Sd	Sd	48	Sd	Sd	40	78	Sd	120	Sd	25	Sd	34	Sd
TGO	U/dl	Sd	sd	43	57	90	Sd	35	Sd	51	204	Sd	149	Sd	64	Sd	162	Sd
TGP	U/dl	Sd	sd	45	24	235	Sd	43	Sd	42	37	Sd	63	Sd	34	Sd	298	Sd
Bilirrubina Total	Mg/dl	Sd	sd	Sd	Sd	1,4	Sd	Sd	1,0	3,8	Sd	Sd	0,1	0,5	0,5	Sd	1,2	0,9
Bilir. Direta imediata	Mg/dl	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	0,5	1,5	Sd	Sd	0,1	Sd	0,2	Sd	0,6	0,5
Creatina-fosfoquinase	U/dl	Sd	Sd	149	Sd	1063	Sd	Sd	53	999	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Desidrogenase láctica	U/dl	Sd	Sd	Sd	Sd	1892	Sd	Sd	Sd	9380	Sd	Sd	468	Sd	329	Sd	Sd	519
Amilase	U/dl	Sd	26	Sd	82	Sd	36	Sd	Sd	163	Sd	Sd	67	Sd	Sd	Sd	110	Sd
Lipase	U/dl	Sd	Sd	274	Sd	Sd	Sd	Sd	546	Sd	Sd	Sd	20	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Albumina	g/dl	Sd	Sd	2,6	Sd	Sd	Sd	Sd	2,3	2,5	Sd	Sd	1,7	Sd	1,9	Sd	Sd	2,9
Uréia	Mg/dl	63	31	79	175	104	100	72	Sd	198	72	Sd	180	Sd	105	53	159	Sd
Creatinina	Mg/dl	2,0	1,8	2,6	4,6	1,8	3,0	2,4	Sd	6,9	1,2	0,9	3,5	Sd	1,9	1,5	4,5	2,3
Glicemia	Mg/dl	Sd	Sd	147	132	310	sd	153	251	184	139	111	141	Sd	131	182	131	184
Potássio	Mg/dl	4,2	3,4	4,1	Sd	4,8	5,7	4,4	Sd	5,7	5,0	5,0	3,9	Sd	3,9	Sd	6,8	4,3
Sódio	Mg/dl	137	135	136	Sd	132	135	140	Sd	131	136	132	S	141	Sd	142	126	143
Proteinúria	Sd	Sd	sd	++++	+	Sd	Sd	+	+	Sd	++	+	+++	0	+	+	++	+++
Hemoglobinúria	Sd	Sd	Neg	+	Sd	Sd	Sd	Neg	++	Sd	Neg	Neg	Neg	Neg	+++	Neg	Neg	Neg
Hematúria	Sd	Sd	Neg,	10 a 15	Sd	Sd	Sd	3	40 a 50	Sd	2	2	110	Neg	>30	Neg	3	Neg
Leucocitúria	Sd	Sd	Neg	Neg	Sd	Sd	Sd	6	10 a 20	Sd	2	25	15	Neg	>100	3	6	Sd
Hemocultivo	Neg	Neg	Neg	Neg	Sd	Neg	Sd	Sd	Neg	Sd	Sd	Sd	Neg	Neg	Neg	Sd	Sd	Sd
Lepto.IgM	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Anti HIV	Neg	Sd	Neg	Neg	Neg	Sd	Sd	Sd	Neg	Sd	Sd	Sd	Neg	Neg	Sd	Sd	Neg	Sd
Aspirado traq.	Sd	Sd	Neg	Sd	Neg	Sd	Sd	Neg	Neg	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Liquor	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Reação de Widal	Neg	Neg	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd
Geometria arterial																		
PH	7,19	6,89	7,31	7,47	7,40	7,35	7,50	Sd	7,36	Sd	7,36	sd	7,30	Sd	7,38	sd	Sd	7,40
PaO2	41,7	73,0	58,7	35,8	85,2	42,4	64,5	Sd	51,3	Sd	73,3	sd	35,8	Sd	58,2	sd	Sd	63,8
PaCO2	53,9	42,0	40,7	36,8	35,2	32,6	42,6	Sd	27,8	Sd	28,8	Sd	31,6	Sd	36,2	sd	Sd	28,6
HCO3	13,0	13,0	20,3	25,4	24,1	18,0	36,8	Sd	15,3	Sd	16,1	Sd	15,6	Sd	20,9	Sd	Sd	17,6
CO2T	14,4	16,0	21,5	25,0	25,0	19,0	37,9	Sd	16,2	Sd	17,0	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	Sd	18,4
Sat. Hb (%)	74	44	87	73,2	96,5	76,4	91,2	Sd	83,7	79,0	94	Sd	63,3	Sd	89	Sd	Sd	92,2
Condições oxigenação	MV	VM	MV50%	AA	MV50%	MV40%	CN 3l	Sd	VM40%	VM	CN 3l	Sd	CN5l	AA	AA	AA	AA	AA

Neg= negativo, Sd= sem o dado, VM= Ventilação mecânica, MV= máscara de Venturi, AA= ar ambiente, CN= cateter nasal, Sat. Hb= saturação da hemoglobina, TGO/TGP= aminotransferase oxalacética/pirúvica, T= tempo



Anexo V – Achados na radiografia de tórax em 17 pacientes com Hantavirose entre nov.1998 e dez.2000, no RS

Radiograma Inicial

Controle Radiológico 24 a 72 horas											
Pac.º	Posição	Data	Edema Intersticial	Padrão Alveolar	Derrame Pleural	Posição	Data	Edema Intersticial	Padrão Alveolar	Derrame Pleural	Evol. Radiológica
01	Dec. dorsal	31/10/1998		Consolidações difusas mais perihilares							Obs. Óbito
02	Dec. dorsal	01/11/1998	Infiltrado difuso		Bilateral						Obs. Óbito
03	supina	20/11/1998	Infiltrado difuso bilat. Linhas B Kerley bilat. indefinição hilar		Bilateral pequeno	Dec. dorsal	22/11/1998	↑ do infiltrado difuso bilateral	Consolidação bilat. difusa	↑ do derrame pleural bilateral	09/12/98 Involução das lesões. 21/12/98 Normal
04	supina	23/11/1998	Infiltrado difuso bilat. mais à direita Linhas B Kerley	Consolidações bilat. em campos pulm. inf. (mais D)	Bilateral pequeno a moderado, e inter-cissural	Dec. dorsal	24/11/1998	Semelhante ao anterior	Semelhante ao anterior	↑ do derrame pleural bilateral	30/11/98 involução de todas as alterações
05	Dec. dorsal	13/07/1999	Infiltrado difuso bilat.	Consolidações à esquerda	Pequeno e bilateral	Dec. dorsal	14/07/1999	Discreta melhora do infiltrado	Discreta melhora das consolidações	Seios costofrênicos livres	Regressão parcial
06	Dec. dorsal	28/10/1999	Discreto infiltrado difuso bilateral		Bilateral grande	Dec. dorsal	30/10/1999	↑ do infiltrado bilat. difuso		Bilateral extenso	09/11/99 ↓ do infiltrado intersticial. Derrame pleural moderad
07	Supina	25/11/1999	Infiltrado bilat. difuso Linhas B Kerley, indefinição hilar	Consolidações no lobo superior direito	Inter-cissural bilateral	Supina	26/01/1999	Infiltrado bilat. difuso bilateral, L.B Kerley	↑ das consolidações no LSD, surgimento no 1/3 médio dir.		30/11/99 ↓ das lesões 27/12/99 Sem lesões.
09	supina	11/01/2000	Infiltrado discreto nos 2/3 superiores bilat. Linhas B Kerley	Consolidações difusas mais nos 2/3 superiores bilat.		Supina	12/01/2000	↑ linhas B Kerley e do infiltrado difuso bilat.	Confluência das cons. 2/3 sup., novas no 1/3 inf.		28/01/2000 sem lesões
10	supina	02/05/2000	Infiltrado bilat. difuso Indefinição hilar Linhas A e B Kerley		Subpulmonar bilat. Espessamento das cissuras bilat.						Obs. Óbito
11	Supina	05/06/2000		Consolidações nos 2/3 inf. bilat.		Dec. dorsal	08/06/2000	Infiltrado difuso bilat.		Bilateral	
12	Supina	06/09/2000	Linhas B Kerley bilat. Infiltrado difuso bilat. c/ predom. 2/3 inf.		Bilateral pequeno						Obs. Óbito
13	Supina	06/09/2000	Infiltrado bilateral difuso	Consolidações difusas bilateral	Unilateral à direita	Dec. dorsal	07/09/2000	Semelhante ao anterior	↑ das lesões	Bilateral maior à esquerda	09/09/00 ↑ das consolidações, derrame pleural bilat. inalterado
14	Supina	05/09/2000	Infiltrado difuso bilat. Indefinição hilar Linhas A e B Kerley		Pequeno à esquerda						9/09/2000 ↓ do infiltrado difuso. Derrame pleural pequeno bilat.
15	Supina	30/10/2000	Infiltrado difuso bilat. Mais à direita. Linhas B de Kerley		Bilateral pequeno	Dec. dorsal	02/10/2000	Semelhante ao anterior		↑ do derrame à direita	05/10 infiltrado bilat. cons. LSD. Linhas B Kerley. ↑ do derrame pleural à dir.
16	Supina	01/11/2000	Infiltrado difuso bilat. Linhas A e B Kerley	Consolidações difusas bilaterais							Obs. Óbito
17	Supina	07/11/2000	Infiltrado peri-hilar Indefinição hilar								Obs. Óbito
18	Supina	13/12/2000	Infiltrado difuso leve Indefinição hilar		Bilateral moderado						

\*Paciente 8 - não realizou o exame Bilat.- bilateral Dec.- decúbito D - direito Inf.- inferior LSD - lobo superior direito Pulm - pulmonar ↑ - aumento ↓ - redução